

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97121798

C07D 401/02 (2006.01)

※ 申請日期：97.6.11

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/416 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/4427 (2006.01)

新穎經取代之吡唑，其製備及其治療用途

NOVEL SUBSTITUTED INDAZOLES, PREPARATION THEREOF AND
THERAPEUTIC USE THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

瑪麗亞 蘇利

SOULEAU, MARIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 米歇爾 艾勒魯
ALETRU, MICHEL
2. 多明尼克 丹莫爾
DAMOUR, DOMINIQUE
3. 派翠克 蒙吉納
MOUGENOT, PATRICK
4. 凱瑟琳 蒙斯爾
MONSEAU, CATHERINE
5. 克勞蒂 納美恩
NAMANE, CLAUDIE
6. 佛瑞德寇 納迪
NARDI, FEDERICO
7. 派翠克 諾麥克
NEMECEK, PATRICK
8. 克里斯多夫 菲利波
PHILIPPO, CHRISTOPHE

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
2. 法國 FRANCE
3. 法國 FRANCE
4. 法國 FRANCE
5. 法國 FRANCE
6. 法國 FRANCE
7. 法國 FRANCE
8. 法國 FRANCE

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 法國；2007年06月21日；0704422

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代吡啶類型之新穎化學化合物，係關於含有其之組合物，亦係關於其作為藥物(尤其抗癌藥物)之用途。本發明亦係關於製備該等化合物之方法且係關於某些反應中間體。

【先前技術】

迄今為止，大多數用於化學治療之市售化合物之主要問題係副作用及患者耐受性。近年來人們對新穎抗癌藥劑之尋求一直面向治療靶向酶或主要在癌細胞中表現及/或活化之其他生物分子。已成為許多研究之目標的一大類酶係蛋白激酶家族。

蛋白激酶係催化諸如酪氨酸、絲氨酸或蘇氨酸殘基等特定蛋白質殘基之羥基磷酸化之酶家族。該等磷酸化可在很大程度上調節蛋白質之功能；因此，蛋白激酶在調節多種細胞過程(具體而言包括代謝、細胞增殖、細胞分化、細胞遷移或細胞存活)中發揮重要作用。在涉及蛋白激酶活性之各種細胞功能中，某些過程代表對於治療癌症亦及其他疾病具有吸引力之目標。

AGC表示cAMP依賴性蛋白激酶/G蛋白激酶/C蛋白激酶之群。激酶之AGC子族磷酸化其在絲氨酸及蘇氨酸殘基上之受質且參與多種熟知信號傳導途徑，例如環AMP(cAMP)信號傳導途徑、二酰甘油信號傳導、對胰島素及其他生長因子之反應、細胞凋亡及對蛋白質轉譯之控制

(Peterson等人, *Curr. Biol.* 1999, 9, R521)。此AGC子族包括蛋白質ROCK、PKA、PKB、PKC、PRK、P70S6K、SGK、RSK、GRK、MSK、PDK1及PKG。

核糖體蛋白激酶p70S6K(1及2)屬於AGC子族。激酶p70S6K催化各種受質之磷酸化，且尤其催化TOP mRNA轉譯之正向調節中所涉及之核糖體蛋白S6之磷酸化及活化。該等mRNA在5'末端含有稱為5' TOP之經擴展寡嘧啶，且編碼蛋白轉譯機制之主要組份(Volarevic等人, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 2001, 65, 101-186)。核糖體蛋白S6之磷酸化與細胞大小之調節直接相關。p70S6K響應多種細胞外信號而活化，包括營養途徑及來自生長因子PI3K/mTOR受體之信號的轉譯途徑(Hay及Sonenberg *Genes Dev.* 2004, 18, 1926-1945)。蛋白p70S6K係在各種類型癌症中活化及/或擴增，具體而言包括乳癌、甲狀腺癌及呈現突變之癌症，該等突變可使腫瘤抑制子TSC1及/或TSC2失活(Miyakawa等人, *Endocrin. J.* 2003, 50, 77-83；Van der Hage等人, *Br J. Cancer* 2004, 90, 1543-50；McManus E.J.及Alessi D.R. *Nature Cell Biol.* 2002, 4, E241-E216)。在用mTOR CCI-779抑制劑(雷帕黴素(rapamycin)酯)治療患者之情況下於腎癌中所觀察到p70S6K活化之臨床抑制亦證實p70S6K在人類癌症中之關鍵作用：據報導在疾病進程與p70S6K之活性抑制之間存在顯著線性相關(Peralba等人, *Clinical Cancer Research* 2003, 9, 2887-2892)。

蛋白激酶AKT(亦稱為PKB或Rac-PK β)亦屬於AGC子

族。其係絲胺酸/蘇胺酸激酶子族之激酶(Hemmings, *Science* 1997, 275, 628)。已報導人類AKT具有三種其間顯示極強同源性的同型異構體：AKT-1、-2及-3，亦稱為PKB α 、PKB β 及PKB γ (Cheng等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 9267-9271)。

PI3K/AKT途徑係經由多種因子活化，例如生長因子，例如血小板衍生生長因子及生長因子IGF-1(胰島素樣生長因子)。PI3K之活化提高磷脂醯肌醇(3,4,5)-三磷酸(PIP3)在質膜中之濃度，且由此在膜處經由AKT之PH結構域(普列克受質蛋白(pleckstrin)同源性)促進AKT之募集反應。此使得其三種同型異構體AKT-1、-2及-3可分別經由用T308、T309及T305上的PDK1磷酸化及經由用S473、S474及S472上的PDK2磷酸化來活化(Hemmings, *Science* 1997, 275, 628; Bellacosa等人，*Oncogene* 1998, 17, 313-325)。最近已針對PDK2提出若干候選激酶，包括mTOR-Rictor複合體(Sarbassov dos D等人，*Science* 2005, 307, 1098-1101)。

AKT在經由PI3K之細胞外信號轉導中具有關鍵作用，尤其是來自具有酪胺酸激酶活性之生長因子受體的細胞外信號之轉導。藉由磷酸化衆多種受質，AKT涉及於多種細胞功能中，包括細胞存活及增殖、蛋白質轉譯、血管發生、化學耐受性及輻射耐受性(Alessi等人，*Curr. Opin. Genet. Dev.* 1998, 8, 55-62)。

PI3K/AKT途徑中之基因異常在人類癌症中普遍存在且

在細胞轉化中具有重要作用。具體而言，在極多種人類癌症中磷酸酶PTEN之常見缺乏(其係該途徑之負調節因子)誘導AKT之組成型活化。已報導衆多類型腫瘤中存在PTEN之失活突變或缺失，包括膠質細胞瘤、黑色素細胞瘤及乳房腫瘤、前列腺腫瘤、腎臟腫瘤及子宮內膜腫瘤。已發現在人類卵巢癌、乳癌及胰腺癌中AKT-2在遺傳上擴增(Testa JR.及Bellacosa A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 10983-10985；Cheng等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 9267-9271；Bellacosa等人，*Int. J. Cancer* 1995, 64, 280-285；Cheng等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 3636-3641；Yuan等人，*Oncogene* 2000, 19, 2324-2330)。已發現在人類胃癌中AKT-1擴增(Staal等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987, 84, 5034-5037)。已發現在前列腺癌及乳癌中AKT-1之激酶活性升高，且此係與不良預後相關(Sun等人，*Am. J. Pathol.* 2001, 159, 431-437)。已發現在各種類型癌症中AKT-3之激酶活性升高，尤其包括雌二醇受體缺陷之乳癌及雄激素不敏感之前列腺癌(Nakatani等人，*J. Biol. Chem.* 1999, 274, 21528-21532)。

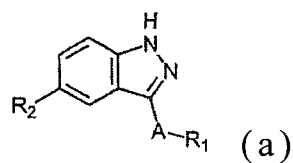
實驗結果顯示，在極多種腫瘤之生物學中且具體而言在呈現PI3K/AKT信號轉導途徑之基因異常之疾病中AKT蛋白激酶具有關鍵作用。因此，對於癌症治療而言，選擇性抑制一或多種AKT同工酶似乎係有前景之方法。阻斷AKT激酶應抑制腫瘤細胞增殖，使其對細胞凋亡敏感且使其對

化學治療及輻射治療更敏感。

多種類型癌症對習用化學治療之抵抗係限制癌症治療成功之主要因素；可以PI3K/AKT途徑為靶以克服對化學治療之抵抗 (McCormick *Nature* 2004, 428, 267-269 ; Bellacosa等人, *Canc. Biol. Therap.* 2004, 3, 268-275 ; West等人, *Drug Resistance Update* 2002, 5, 234-248 ; Bianco等人, *Oncogene* 2003, 22, 2812-2822)。因此，習用定向細胞毒性療法及抗血管生成抗增殖療法可補充AKT抑制劑之促凋亡機制。

因此，特別需要可用新穎蛋白激酶抑制劑，尤其係AGC激酶之抑制劑。在此態樣中，AKT (PKB)及/或S6K抑制劑最為有利。可證實該等抑制劑尤其可作為抗增殖劑、細胞凋亡誘導劑、抗轉移劑、抗侵襲劑、抗血管生成劑、輻射敏化劑及化學敏化劑用於癌症治療中。此外，需要可用新穎組合，其包括本發明化合物及PI3K/AKT途徑其他激酶(例如IGF1R、PI3K、PDK1、mTOR及EIF4A)之抑制劑。

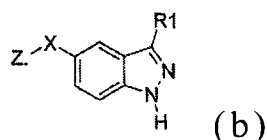
國際專利申請案第WO 02/10137號闡述式(a)化合物：



其中A可代表單鍵、 $(\text{CH}_2)_a$ 、 $(\text{CH}_2)_b\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_c$ 或 $(\text{CH}_2)_b\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_c$ 且 R_1 可代表芳基或雜芳基或與苯基融合之雜環。 R_2 尤其可代表基團 $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}_5\text{C}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ， R_6 及 R_7 可能係視需要經1至4個基團 R_3 取代之烷基、芳基、芳基

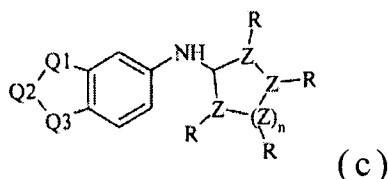
烷基、雜環或雜環烷基， R_3 可為鹵素原子或OH、羧基、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹽氧基、...、芳基、經取代芳基、芳基烷基、雜環、經取代雜環等基團。

國際專利申請案第WO 03/078402號闡述式(b)抗癌化合物：

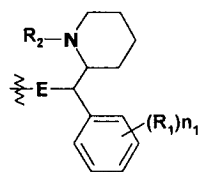


其中X代表吡唑環上之 SO_2NH 、 SO_2O 、 $NHSO_2$ 或 OSO_2 且Z係視需要經取代之烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基或環烷基。因此亦未闡述上述單元。

國際專利申請案第WO 2006/135383號闡述式(c)抗病毒化合物：

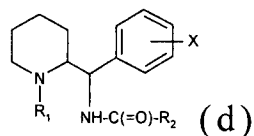


在上述專利申請案中，未曾闡述以下表現本發明化合物特徵之單元：



具體而言，對於WO 02/10137，上述單元得自對基團 R_2 實施之多次選擇。

國際專利申請案第WO 2005/037792號闡述式(d)化合物，其屬於不同治療領域(行為病症、精神病、各種形式之焦慮症、恐怖症等之治療)：



R_2 可為萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、苯并咪唑基、...、吲唑基、三唑基等基團。其中未闡述基團E及吲唑核上之位置5或6。

Current Opinion in Drug Discovery & Development 2002, 第5卷, 第5號, 第718-727頁中之文章闡述環間含有脲鍵之激酶抑制化合物。

該等文獻皆未闡述本發明化合物。

【發明內容】

一般定義

在本發明之上下文中，除非另外說明，否則在文中使用以下定義：

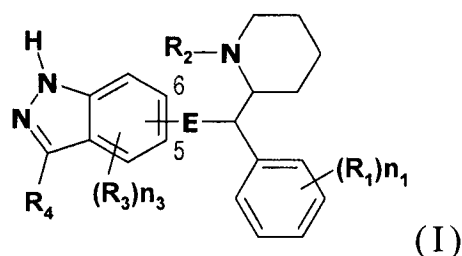
- 鹵素原子：氟、氯、溴或碘原子；
- 烷基：線性或具支鏈飽和脂肪族烴基基團，較佳含有1至20個碳原子且較佳含有1至5個碳原子。尤其可提及以下基團：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十六烷基、十八烷基、異丙基、異丁基、第三丁基、2-乙基己基、2-甲基丁基、2-甲基戊基、1-甲基戊基及3-甲基庚基；
- 烯基：包含一或多個 $C=C$ 雙鍵之烷基。可提及以下基團：烯丙基、戊烯基、己烯基、辛烯基；
- 炔基：包含一或多個 $C\equiv C$ 三鍵之烷基。尤其可提及以下基團：己炔基、庚炔基、辛炔基；

- **環烷基**：在環結構中連接含有3至10個碳原子之環狀烷基。尤其可提及以下基團：環丙基、環戊基、環己基；
- **芳基**：具有6至10個碳原子之單-或雙環芳香族基團。尤其可提及以下基團：苯基、萘基、茚基、蒽基；
- **雜芳基**：5-至10-員單-或雙環芳香族基團，其包含一或多個選自O、S及N之雜原子作為形成環之原子。尤其可提及以下基團：吡嗪基、噻吩基、噁唑基、呋咕基、吡咯基、1,2,4-噻二唑基、茶啖基、嗒嗪基、喹噁啉基、吡嗪基、咪唑[1,2-a]吡啶基、咪唑[2,1-b]噻唑基、噌啉基、三嗪基、苯并呋咕基、氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、噻吩並噻唑基、噻吩並嘧啶基、吡咯並吡啶基、咪唑并吡啶基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、吡嗪基、異噁唑基、異喹啉基、異噻唑基、噁二唑基、吡嗪基、嗒嗪基、吡唑基、吡啶基(Pyr)、嘧啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、1,3,4-噻二唑基、噻唑基、三嗪基、異噻唑基、呋唑基；
- **雜環烷基**：如上所定義之環烷基，其亦包含一或多個選自N、O及S之雜原子作為形成環之原子。其中，尤其可提及以下基團：環氧乙基、環氧乙烷基、氮丙啶基、四氫呋喃基、二氧戊環基、吡咯啶基、吡唑啶基、咪唑啶基、四氫苯硫基、二硫噻基、噻唑啶基、四氫吡喃基、二噁烷基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、四氫硫吡喃基、二噻烷基、硫嗎啉基、二氫呋喃基、2-咪唑啉基、2,3-吡

咯啞基、吡啞啞基、二氫苯硫基、二氫吡喃基、吡喃基、四氫吡啞基、二氫吡啞基、四氫嘧啞基、二氫硫吡喃基、及衍生自與苯基核之融合體之對應基團，且更具體而言可係環氧乙基、環氧乙烷基、四氫呋喃基、二氧戊環基、吡咯啞基、四氫吡喃基、二噁烷基、嗎啞基、六氫吡啞基、六氫吡嗪基、四氫硫吡喃基，且更具體而言可係四氫吡喃基環。

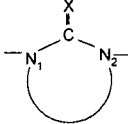
對於本發明中所述所有化合物而言，上述烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環烷基及環烷基可視需要經一或多個取代基取代。該等取代基可係選自鹵素原子及烷基、烯基、炔基、芳基、CN、NRR'、CF₃、OR、COOR、CONRR'、COR、雜芳基、雜環、環烷基或-SO₂NRR'基團，該等取代基自身可經一或多個選自鹵素原子及烷基、烯基、炔基、芳基、CN、NRR'、CF₃、OR、COOR、CONRR'、COR、雜芳基、雜環、環烷基或-SO₂NRR'基團之取代基取代。

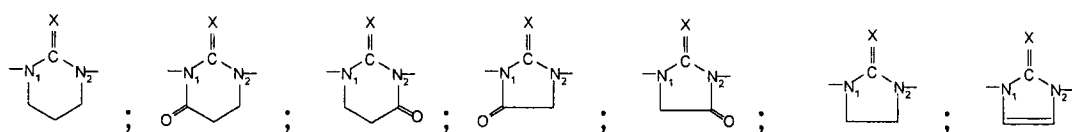
根據第一態樣，本發明係關於式(I)化合物：



E表示在位置5或6經由-NT-連接吡啞核之式-NT-CO-O-或-NT-CX-NT'-基團，其中X表示=O或=S且T及T'可係相同或不同且獨立地選自H及烷基。更具體而言，E可係以下

基團之一：-NH-CO-O-、-NH-CO-NH-、-NH-CS-NH-、-NH-CO-N-烷基-、較佳-NH-CO-NMe-，或-N-烷基-CO-NH-，較佳-NMe-CO-NH-。較佳地，E表示-NH-CO-O-(-NH-與吡啶核連接)。

E亦可呈式  5-或6-員環形式(經由氮原子N₁與吡啶核連接)。舉例而言，E可為以下基團之一：



R₁代表一或多個取代基，當存在多個取代基時其彼此獨立地選自：鹵素原子、烷基、烯基、炔基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、芳基、雜芳基、雜環烷基、環烷基、CN、NRR'、OR、NO₂、COOR、CONRR'、NRCOR'基團。R及R'可係相同或不同，其彼此獨立地表示氫原子或烷基、芳基、雜環烷基、環烷基或雜芳基。

作為烷基，R₁尤其可為CH₂NHR基團。作為炔基，R₁可為-C≡C-R基團。作為烷氧基，R₁可為視需要經至少一個(例如)選自-CH₂OR、-NHCOR、-NHCH₂R之取代基取代之苯基(Ph)。作為-COOR基團，R₁尤其可為-COOH或COO烷基(例如COOEt)。作為-CONHR基團，R₁尤其可為-CONHPh或-CONH-c-C₆H₁₁，其係可能視需要經取代之苯基，例如R₁可為-CONH(4-^tBu)Ph。作為鹵代烷基，R₁尤其可為-CF₃。作為鹵代烷氧基，R₁尤其可為-OCF₃。R₁可為表I中所述之彼等之一。

R_2 代表氫原子或烷基、烯基或炔基。 R_2 可為(例如)甲基或烯丙基 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。 R_2 可為表I中所述之彼等之一。

R_3 代表一或多個取代基，當存在多個取代基時其彼此獨立地選自：鹵素原子、烷基、烯基、炔基、鹵代烷氧基(例如 $-\text{OCF}_3$)、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONRR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 基團。更具體而言， R_3 表示鹵素原子(尤其氟)或烷基(尤其甲基)。 R_3 可為表I中所述之彼等之一。

R_4 表示氫或鹵素原子或烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環烷基、 $-\text{NR}-\text{CO}-\text{R}'$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{CHO}$ 或 $-\text{CONR}(\text{OR}')$ 基團。 R_4 可為表I中所述之彼等之一。

作為烷基， R_4 可為甲基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 基團。

作為炔基， R_4 可為 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ ，其中R表示芳基或雜芳基。更具體而言，芳基係視需要在位置3或4經氟原子取代之苯基。雜芳基可為3-吡啶基。

作為芳基， R_4 可為視需要在位置4經 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 取代之苯基。

作為雜芳基， R_4 尤其可為2-、3-或4-吡啶基或苯并咪唑基。

作為 $-\text{NR}-\text{CO}-\text{R}'$ 基團， R_4 可為 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$ 基團。

作為 $-\text{NRR}'$ 基團， R_4 可為 $-\text{NH}_2$ 。

n_1 代表自0至5之整數且 n_3 代表自0至3之整數(當 n_1 及/或 $n_3=0$ 時，不存在其他取代基)。較佳地， $n_1=0$ 、1或2及/或 $n_3=0$ 或1。

可提及式(I)化合物，其中：

- R_1 代表一或多個取代基，當存在多個取代基時其彼此獨立地選自：鹵素原子及-COOR或-CONRR'基團；
- R_2 代表氫原子或烷基或烯基；
- R_3 代表鹵素原子；
- R_4 代表氫或鹵素原子或烷基、芳基、雜芳基、-NR-CO-R'或-NRR'基團；
- R及R'可係相同或不同且彼此獨立地表示：氫原子或烷基或芳基；
- n_1 代表自0至5之整數且 n_3 代表自0至3之整數。

在式(I)化合物中，第一亞群區別於其它亞群之處在於：
 $n_1=0$ ， R_2 代表氫原子或烷基或烯基， $n_3=0$ 且 R_4 代表氫原子或烷基。 R_2 可為烷基或烯基，例如甲基或烯丙基，且 R_4 係氫原子。 R_2 及 R_4 二者可皆為烷基，例如其分別為甲基及甲基，或另一選擇係其為甲基及-CH₂CH₂Ph。

在式(I)化合物中，第二亞群區別於其它亞群之處在於：
 R_1 代表鹵素原子， R_2 代表氫原子或烷基， $n_3=0$ 且 R_4 代表氫原子。較佳地， $n_1=2$ 且 R_1 代表氟及/或氯原子。 R_2 可為甲基。

在式(I)化合物中，第三亞群區別於其它亞群之處在於：
 $n_1=0$ ， R_2 代表氫原子或烷基， $n_3=0$ 且 R_4 代表芳基或雜芳基。作為芳基， R_4 可為視需要在位置4經-SO₂NH₂基團取代之苯基。作為雜芳基， R_4 可為2-、3-或4-吡啶基或苯并咪唑基。 R_2 可為甲基。

在式(I)化合物中，第四亞群區別於其它亞群之處在於： $n_1=0$ ， R_2 代表氫原子或烷基， $n_3=0$ 且 R_4 代表 $-C\equiv C-R$ 基團，其中 R 表示芳基或雜芳基。作為芳基， R 可為視需要在位置3或4經氟原子取代之苯基。作為雜芳基， R 可為3-吡啶基。作為烷基， R_2 可為甲基。

在式(I)化合物中，第五亞群區別於其它亞群之處在於： $n_1=0$ ， R_2 代表氫原子或烷基， R_3 代表鹵素原子或烷基且 R_4 代表氫原子或 $-NRR'$ 或 $-NR-CO-R$ 基團。作為 $-NRR'$ 基團， R_4 可為 $-NH_2$ 。作為 $-NR-CO-R'$ 基團， R_4 可為 $-NH-CO-Ph$ 基團。較佳地， $n_3=1$ 。 R_2 可為甲基。 R_3 可為氟原子。

在式(I)化合物中，第六亞群區別於其它亞群之處在於： R_1 係選自：烷基、烯基、炔基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、雜芳基、雜環烷基、環烷基、 $-CN$ 、 $-NRR'$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONRR'$ 或 $-NRCOR'$ 基團， R_2 代表氫原子或烷基， $n_3=0$ 且 R_4 代表氫原子。較佳地， $n_1=1$ 。 R_2 可為甲基。 R_1 可為以下基團之一：3-COOEt、3-CONH-(4- t Bu)Ph或3-CONHPh。

在式(I)化合物中，第七亞群區別於其它亞群之處在於： $n_1=0$ 、1或2且 R_1 代表鹵素原子， R_2 代表氫原子或烷基， $n_3=0$ 或1且 R_3 代表鹵素原子， R_4 代表 $-NH_2$ 、 $-CH_2CH_2Ph$ 、氫原子或烷基、芳基(較佳在位置4經 $-SO_2NH_2$ 取代之苯基)、雜芳基(較佳2、3或4-吡啶基或苯并咪唑基)或 $-C\equiv C-R$ 基團，其中 R 表示芳基(較佳視需要在位置3或4經氟原子取

代之苯基)或雜芳基(較佳3-吡啶基)。

對於所有所述化合物而言，更具體而言E表示-NH-CO-O-或-NH-CO-NH-且係經由-NH-與吡啶連接。同樣較佳地，其係在位置5經連接。

更佳地，化合物可係選自以下列表：

- 1-(1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-(1*H*-吡啶-6-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-{(S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲
- 1-{(S)-(3,4-二氯苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲
- 1-[(3-氯-5-氟苯基)(六氫吡啶-2-基)甲基]-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲
- 1-{(R)-(3,4-二氯苯基)[(2*R*)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲
- 1-{(S)-(3,5-二氯苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲
- 1-{(S)-(苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲
- 1-{(R)-(苯基)[(2*R*)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲
- 1-{(S)-(苯基)[(2*S*)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]甲基}-3-

(1*H*-吡啶-5-基)脲

- 1-[(3-氯-5-氟苯基)(1-甲基六氢吡啶-2-基)甲基]-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲
- 4-[5-({[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲酰基}胺基)-1*H*-吡啶-3-基]苯磺酰胺((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-(3-吡啶-4-基-1*H*-吡啶-5-基)脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-(3-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-(3-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-5-基)脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-{(*S*)-(3,4-二氯苯基)[(2*S*)-六氢吡啶-2-基]甲基}-3-(3-吡啶-4-基-1*H*-吡啶-5-基)脲
- 1-[3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-5-基]-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 3-甲基-5-({[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲酰基}胺基)-1*H*-吡啶 ((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-(3-胺基-7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-{3-[(3-氟苯基)乙炔基]-1*H*-吡啶-5-基}-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-[3-(苯基乙炔

基)-1H-吡啶-5-基]脲((S,2S),(R,2R))

- 1-{3-[(4-氟苯基)乙炔基]-1H-吡啶-5-基}-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-[3-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吡啶-5-基]脲((S,2S),(R,2R))
- 1-{(S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基}-3-[3-(苯基乙炔基)-1H-吡啶-5-基]脲
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-[3-(2-苯基乙基)-1H-吡啶-5-基]脲((S,2S),(R,2R))
- N-[5-({[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲酰基}胺基)-1H-吡啶-3-基]苄酰胺((S,2S),(R,2R))
- 1-(3-胺基-1H-吡啶-5-基)-3-{(S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基}脲
- 1-(1H-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)苯基甲基]-1,3-二氢咪唑-2-酮((S,2S),(R,2R))
- 1-{(S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基}-3-(1H-吡啶-5-基)硫脲
- (3,5-二氯苯基)[六氢吡啶-2-基]甲基1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯((S,2S),(R,2R))
- (S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (3-氯-5-氟苯基)(1-甲基六氢吡啶-2-基)甲基1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (R)-(3,4-二氯苯基)[(2R)-六氢吡啶-2-基]甲基1H-吡啶-

5-基胺基甲酸酯。

- (S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (R)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2R)-六氫吡啶-2-基]甲基1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (R)-(3-氯-5-氟苯基)[(2R)-六氫吡啶-2-基]甲基1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- [3-(苯胺基羰基)苯基][(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (S)-(3-三氟甲基苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (S)-(3-碘苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (S)-(3-溴苯基[(2S)-六氫吡啶基]甲基1H-吡啶基胺基甲酸酯
- (S)-(3-環己基胺甲醯基-苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基(1H-吡啶-5-基)胺基甲酸酯
- (7-氟-1H-吡啶-5-基)-(S)-(3,4-二氯苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯
- (7-氟-1H-吡啶-5-基)-(S)-(3-氯-5-氟苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯
- (6-氟-1H-吡啶-5-基)-(S)-(3-氯-5-氟苯基)-(S)-六氫吡

啖-2-基甲基胺基甲酸酯

本發明化合物可包含至少兩個不對稱碳，且由此可以對映異構體或非對映異構體形式存在。該等對映異構體及非對映異構體亦及其混合物亦形成本發明之部分。本發明化合物亦可以水合物或溶劑化物形式存在，即以與一或多個水或溶劑分子連接或組合之形式存在。該等水合物及溶劑化物亦形成本發明之部分。本發明化合物亦可以鹽形式存在，即以本發明化合物與有機或無機酸或鹼之加成化合物形式存在。更具體而言，當酸或鹼係無毒性且可保留本發明化合物之藥理學特性時，該等鹽係指"醫藥上可接受之鹽"。鹽係根據熟習此項技術者已知之技術來製備(參見(例如)H. Ansel等人，*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*，第6版，1995，第196及1456-1457頁)。若適宜，本發明化合物亦可呈各種互變異構體形式，該等形式涵蓋於本發明中。因此，本發明化合物可(i) 呈外消旋形式，或以對映異構體形式富集，及/或(ii) 呈鹽化形式及/或(iii) 呈水合或溶劑化形式。

根據第二態樣，本發明化合物可用於製備藥物，尤其預防及/或治療癌症之藥物(抗癌藥物)。本發明亦係關於包含本發明化合物之藥物。

根據第三態樣，本發明係關於包含本發明化合物(作為有效成份)與醫藥上可接受之賦形劑(根據所選投與模式)組合之醫藥組合物。所投與有效成分之劑量可由執業醫師根據投與患者之途徑及患者狀況來調整。

根據所選投與模式醫藥組合物可呈固體或液體形式或呈脂質體形式。固體形式係由粉末、凝膠膠囊或錠劑組成。用於固體形式之支撐物尤其係由無機或有機支撐物組成。液體形式係由溶液、懸浮液或分散液組成。

本發明化合物可單獨投與或作為與至少一種其他抗癌藥劑之混合物投與。後一藥劑可選自：

- 化學治療藥劑，例如烷基化試劑、Pt衍生物、抗生素藥劑、抗微管劑、紫杉烷、蔥環抗生素、I類及II類拓撲異構酶抑制劑、氟嘧啶、胞苷類似物、腺苷類似物、酶、亦及以雌二醇為基礎之激素及雄激素；
- 抗血管或抗血管生成劑；
- 其他激酶抑制劑及尤其PI3K/AKT轉導途徑之激酶抑制劑(參照Rapamycin and analogue Temsirolimus)、亦及具有酪胺酸激酶活性(尤其具有EGFR(參照Tarceva)、HER2及IGFR)之受體之抑制劑、各種信號轉導途徑之抑制劑(尤其MAPK途徑之抑制劑，例如MEK1/2抑制劑)及在癌變過程中發揮關鍵作用之其他途徑(例如Notch途徑)之抑制劑；
- 其他生物分子之抑制劑，例如組蛋白脫乙酰基酶抑制劑、COX-2抑制劑、MMP抑制劑及蛋白酶體抑制劑。

亦可組合本發明化合物與輻射治療。此治療可同時施用、單獨施用或連續施用。治療可由執業醫師根據所治療疾病來調整。本發明化合物與上述藥劑或與輻射之組合形成本發明另一主題。

根據第四態樣，本發明係關於製備本發明化合物之方

法。該等化合物係自式(IA)、(IB)或(IC)前體化合物獲得，其係根據下述方案之一來製備。在以下方案中，A代表 R_2 (除H以外)或保護基團 PG_1 。B代表H或保護基團 PG_2 。

端視化合物(IA)、(IB)或(IC)之性質，需要實施一或多個去保護步驟(視需要在NH烷基化至 NR_2 之前或之後)以獲得式(I)化合物：

- (i) 若 $A=R_2$ 且 $B=H$ ：不需要額外步驟；
- (ii) 若 $A=R_2$ 且 $B=PG_2$ ：實施使 PG_2 變為H之去保護步驟；
- (iii) 若 $A=PG_1$ 且 $B=H$ ：視需要在使NH烷基化反應至 NR_2 之前或之後實施使 PG_1 變為H之去保護步驟；
- (iv) 若 $A=PG_1$ 且 $B=PG_2$ ：視需要在NH烷基化反應至 NR_2 之前或之後實施使 PG_1 變為H之去保護步驟、使 PG_2 變為H之去保護步驟。

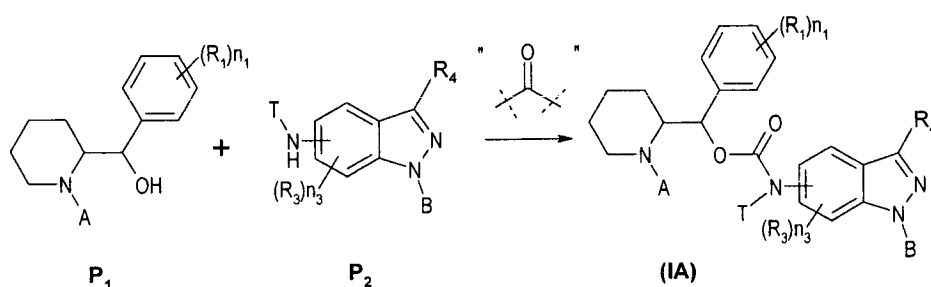
在保護步驟中引入保護基團 PG_1 及 PG_2 以避免在一或多個反應步驟期間發生不期望副反應，且在去保護步驟期間去除該等保護基團。保護基團之實例可參見T.W. Greene等人，"*Protective Groups in Organic Synthesis*"，第3版，1999，Wiley-Interscience或另一選擇為J.F.W. McOmie，"*Protective Groups in Organic Chemistry*"，Plenum Press，1973。可提及保護基團之實例包括胺基甲酸第三丁基酯(BOC)、烯丙基- $CH_2-CH=CH_2$ 或[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基(SEM)基團。對於某些本發明化合物而言，應理解可能需要將其他基團引入一或多個合成步驟中以保護其他化學功能。兩種保護基團 PG_1 及 PG_2 可係相同或不同。去保

護步驟係經由採用熟習此項技術者已知之適宜實驗條件來去除保護基團。

【實施方式】

E=-NT-CO-O-(胺基甲酸酯官能團)之化合物(IA)之製備

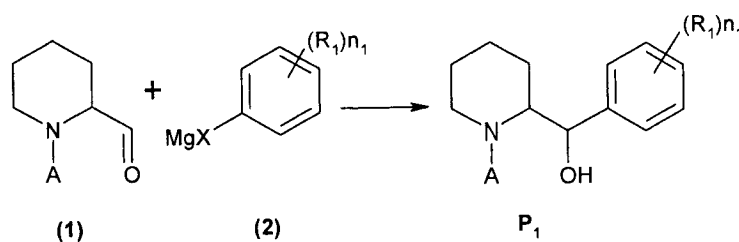
化合物(IA)係根據方案1使用引入單元C=O之試劑經由化合物P₁及P₂之偶合來製備：



方案 1

試劑可為(例如)光氣、三光氣或N,N'-二琥珀鹽亞胺基碳酸酯。反應係在諸如二氯甲烷(DCM)或乙腈等溶劑中實施，較佳在鹼(例如三乙胺)存在下實施。溫度較佳介於0℃與反應介質之沸點之間。較佳地，使P₁首先與試劑接觸，然後添加P₂。

化合物P₁可根據WO 2003/089411之教示來製備或根據方案2之方法來製備，其以醛(1)及有機鎂試劑(2)來開始。反應係在惰性溶劑中(例如二乙醚或四氫呋喃)於介於-70℃與20℃之間之溫度下實施：

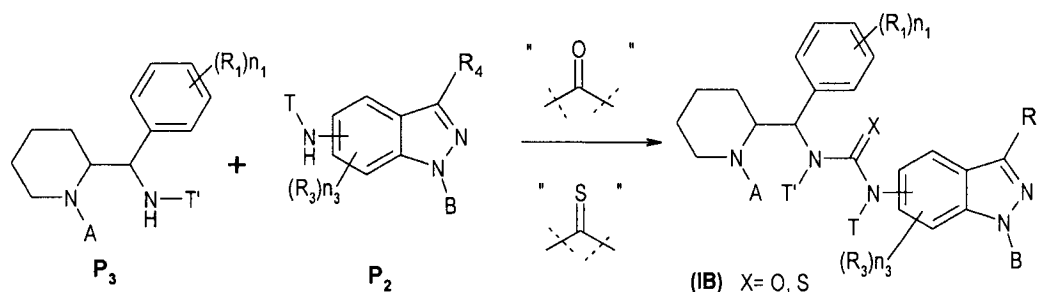


方案 2

醛(1)可在市場上購得或藉由採用以下文獻所述方法或其修改形式來製備：Molander, Gary A.等人，*Tetrahedron* 2005, 61(10), 2631-2643 或 Yan, Lin 等人，*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2004, 14(19), 4861-4866 或 Balboni, Gianfranco 等人，*European Journal of Medicinal Chemistry* 2000, 35(11), 979-988 或 Alibes, Ramon 等人，*Organic Letters* 2004, 6(11), 1813-1816。有機鎂試劑(2)可在市場上購得或藉由施用或調整熟習此項技術者已知之常用方法來製備。

E=-NT-CX-NT'-之化合物(1B)之製備

第1途徑：化合物(1B)係根據方案3使用引入單元C=O或C=S之試劑經由化合物P₃與P₂之偶合來製備：

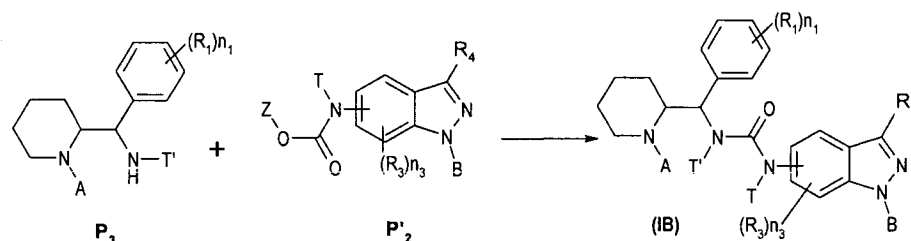


方案 3

當X=O時，試劑可為(例如)光氣、三光氣或N,N'-二琥珀醯亞胺基碳酸酯。反應係在諸如DCM或乙腈等溶劑中實施，較佳在鹼(例如三乙胺)存在下實施。溫度較佳介於0℃與反應介質之沸點之間。當X=S時，試劑可為二硫化碳(CS₂)。反應係在諸如乙醇等溶劑中實施，較佳在諸如氫氧化鉀等鹼存在下實施。溫度係介於0℃與反應介質之沸

點之間。亦可自 Patel, H. 等人, *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* 2006, 15(3), 217-220 所述方法中獲得啟發。較佳地, 首先使 P_2 與試劑接觸, 之後添加 P_3 。

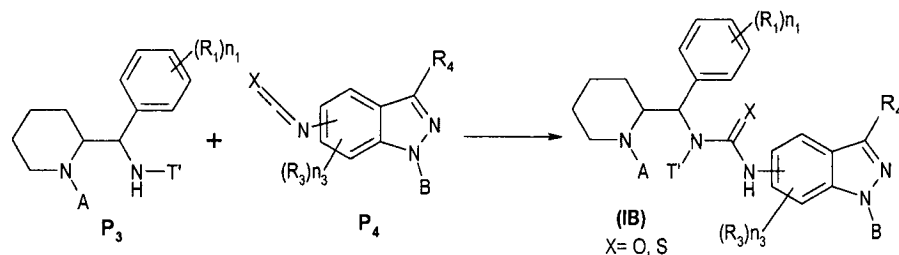
第2途徑: 根據一種方法變體形式, 其中 $X=O$ 之化合物 (IB) 亦可根據方案4經由化合物 P_3 與 P'_2 之偶合來獲得:



方案4

Z 代表視需要經 NO_2 取代之苯基。化合物 P'_2 較佳可在鹼 (例如三乙胺) 存在下使用氯甲酸酯 $Z-O-COCl$ 經由化合物 P_2 之胺官能團 $-NHT$ 向胺基甲酸酯官能團 $-NT-CO-O-Z$ 轉化自 P_2 製備。轉化反應係在介於 $0^\circ C$ 與反應介質沸點之間之溫度下於諸如 THF 等溶劑中實施。實施下一步驟不需要分離化合物 P'_2 。化合物 P'_2 與 P_3 之間之偶合可在介於 $20^\circ C$ 與反應介質沸點之間之溫度下於諸如乙腈或 THF 等溶劑中實施。亦可使用微波實施此最終步驟, 如 Castelhana, Arlindo L. 等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2005, 15(5), 1501-1504 中所述。

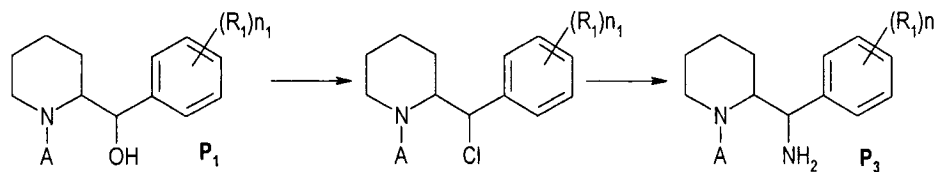
第3途徑: 其中 $T=H$ 之化合物 (IB) 亦可經由化合物 P_3 與 P_4 之偶合來獲得 (方案5)。此反應係在介於 $0^\circ C$ 與反應介質沸點之間之溫度下於諸如 DCM 等溶劑中實施。



方案 5

X=O之化合物P₄可藉由使用 I. Drizin 等人，*Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2006, 14(14), 4740-4749 中所述之方法來製備，且 X=S 之彼等可藉由使用 WO 2002081453 或瑞士專利第 605858 號中所述之方法來製備。

T'=H 之化合物 P₃ 可根據 WO 2003/089411 中之教示來製備。其亦可根據方案 6 之方法來製備，該方法係始於化合物 P₁，其中 A 表示經由 N-烷基化引入之烷基或烯丙基：

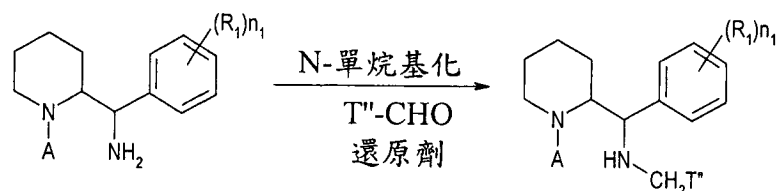


方案 6

N-烷基化係在諸如碳酸鉀等鹼存在下在介於 0°C 與反應介質沸點之間之溫度下於諸如乙腈等極性溶劑中使用 A 之鹵化物來實施。然後可在介於 0°C 與反應介質沸點之間之溫度下於諸如 DCM 等氯化溶劑中在碳酸鉀存在下經由甲磺醯氯之作用將 P₁ 之醇官能團轉化為離核基團(例如氯)。然後在介於 0°C 與反應介質沸點之間之溫度下使離核基團與溶於甲醇中之氨水反應。

T' 不為 H 之化合物 P₃ 可藉由使用熟習此項技術者已知之常用方法經由 N-單烷基化來製備。舉例而言，可在介於

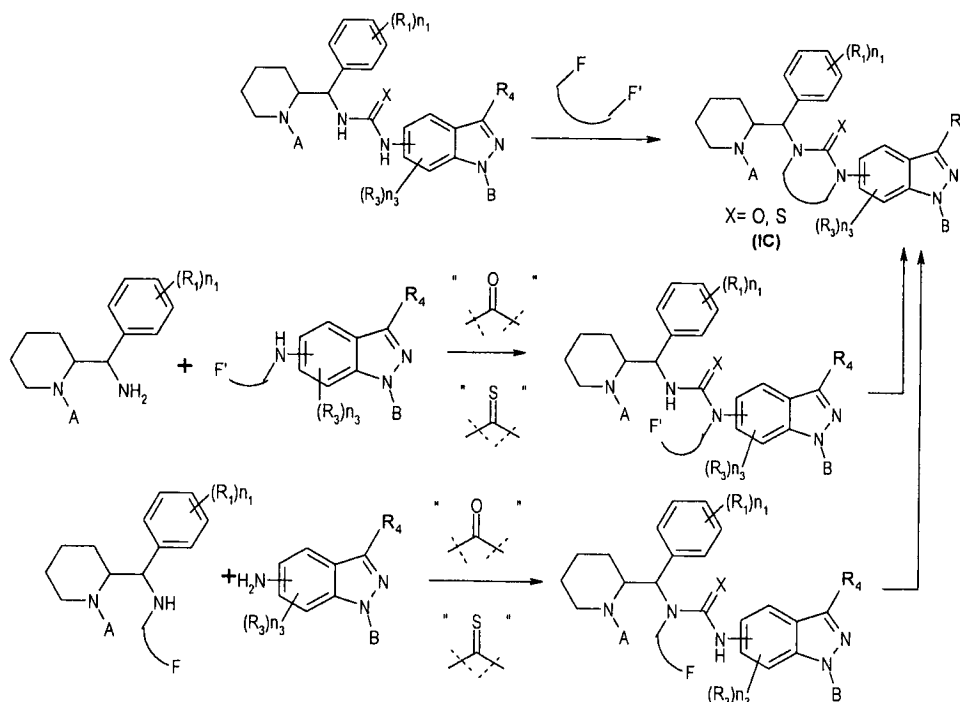
0°C 與反應介質沸點之間之溫度下於諸如 DMF 或 THF 等溶劑中在諸如氫化鋁鋁 (LiAlH_4) 或三乙醯氧基硼氫化鈉 ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) 等還原劑存在下經由羰基衍生物 $\text{T}'\text{-CHO}$ 之作用將一級胺官能團 NH_2 轉化為二級胺 $\text{NH-T}'$ (方案 7)。



方案 7

E 呈 5-或 6-員環形式之化合物 (IC) 之製備

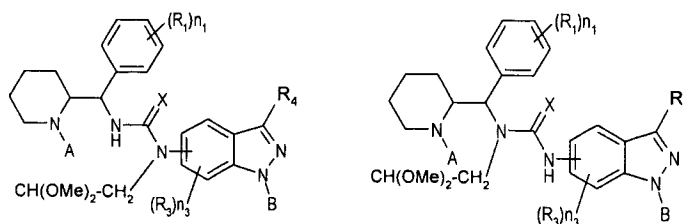
化合物 (IC) 可根據方案 8 經由所示三種途徑之一來製備。F 及 F' 代表兩個相同或不同官能團，其能與胺官能團反應以形成環。



方案 8

E :  : 可參照 : WO 2006/136553 (參照第 17-18 頁 ,

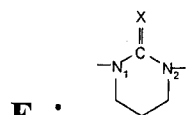
反應 (XIII) → (V-B)) 或 WO 2005/121122 (參照中間體 (X) 及 (XII))。可使用以下中間體化合物：



E : : 可參照 : Yasuda, Nobuyoshi 等人, *J. Org. Chem.* 2004, 69(6), 1959-1966 ; Mayer, Patrice 等人, *J. Med. Chem.* 2000, 43(20), 3653-3664 ; Yang, Dan 等人, *Organic Letters* 2004, 6(10), 1577-1580。由此可氫化前述基團 E。

E : 或 : 可參照 : Sigachev, Andrey S. 等人, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 2006, 43(5), 1295-1302 ; Randolph, John T. 等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2006, 14(12), 4035-4046 ; Kawato, Haruko C. 等人, *Organic Letters* 2001, 3(22), 3451-3454。

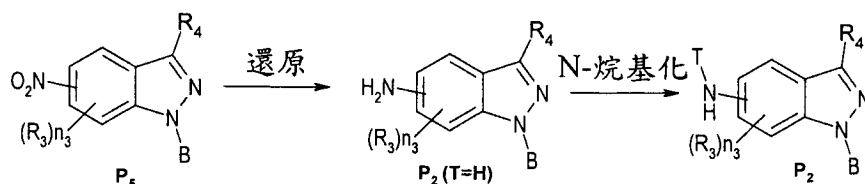
E : 或 : 可參照 : Deck, L. M. 等人, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 2000, 37(4), 675-680 ; Lee, Chang Kiu 等人, *Bulletin of the Korean Chemical Society* 1991, 12(3), 343-7 ; Soliman, Raafat 等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1981, 70(8), 952-6。



: 可參照: Moustafa, Ahmed H. 等人, *Journal of Chemical Research* 2005, 5, 328-331; Juaristi, Eusebio 等人, *Helvetica Chimica Acta* 2002, 85(7), 1999-2008; Chapoteau, Eddy 等人, *J. Org. Chem.* 1992, 57(10), 2804-8。

吡啶之製備

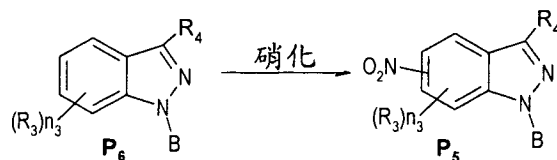
T=H之化合物 P₂ 可根據方案 9 經由對應硝基化合物 P₅ 之還原來獲得:



方案 9

可根據熟習此項技術者常用之方法來實施還原, 例如在鈀-炭觸媒存在下使用甲酸銨來還原 (Ram, S. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3415), 使用硫酸亞鐵來還原 (Castellano, S. J. *Het. Chem.* 2000, 37(6), 949) 或使用氯化錫來還原, 或在諸如鈀-炭或拉尼 (Raney) 鎳等觸媒存在下使用氫來還原。亦可自法國專利申請案第 2 836 914 號之實例中所給出之還原條件獲得啟發。T 不為 H 之化合物 P₂ 係使用 T=H 之化合物 P₂ 經由 N-單烷基化 (參照方案 7) 來製備。

化合物 P₅ 自身係根據方案 10 經由化合物 P₆ 之硝化來獲得:

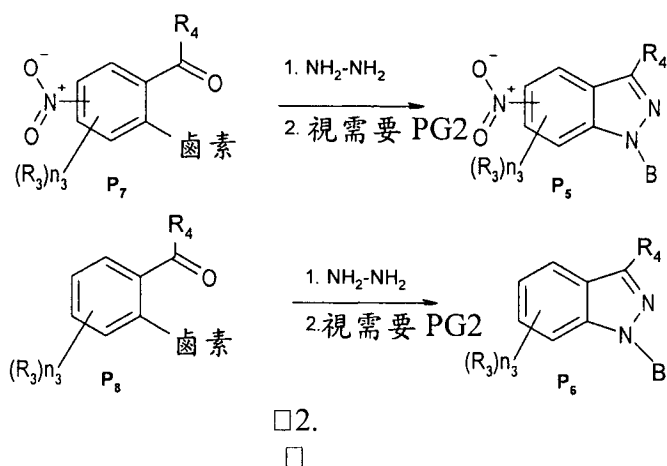


方案 10

可根據熟習此項技術者常用之方法來實施硝化，例如在介於 20°C 與反應介質沸點之間之溫度下使用硝酸/硫酸混合物來實施。關於硝化反應之其他細節可參照以下出版物："Nitration: methods and mechanisms, Olah 等人，VCH, New-York, 1989"。法國專利公開案第 2 836 914 號中實例之條件可能亦適用。

化合物 P₅ 及 P₆ 之製備

化合物 P₅ 及 P₆ 可根據不同合成途徑來獲得。該等途徑之一係在胼存在下分別環化化合物 P₇ 及 P₈，之後視需要引入保護基團 PG₂ (方案 11)：

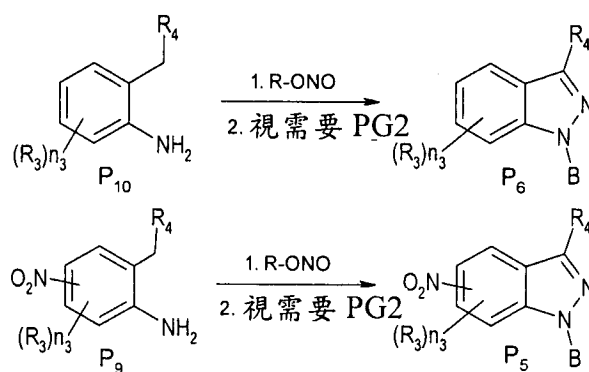


方案 11

環化反應較佳係在介於 0°C 與反應介質沸點之間之溫度下於諸如醇(例如甲醇或乙醇)等惰性溶劑中實施。化合物 P₈ 可在市場上購得或藉由施用或調整以下文獻中所述之方

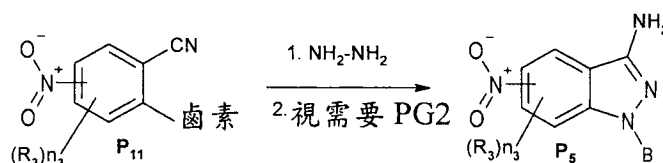
法來製備：*Chem. Pharm. Bull.* 1997, 45(9), 1470, Kumazawa, E.; *J. Med. Chem.* 1991, 34(5), 1545, Bellamy, F.D.; *Synth. Commun.* 1991, 21(4), 505, Deutsch, J.; *J. Het. Chem.* 1996, 33(3), 831, Varvarescou, A. 或另一選擇為 **WO 93/22287**。

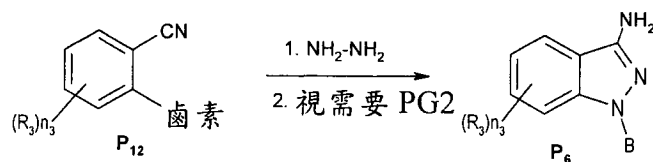
獲得化合物 P_5 或 P_6 之另一方法由以下步驟組成：較佳在介於 0°C 與反應介質沸點之間之溫度下在酸(例如乙酸)或酸酐(例如乙酸酐)存在下分別使化合物 P_9 或 P_{10} 與亞硝酸鹽 RONO (例如亞硝酸鈉、亞硝酸第三丁基酯或亞硝酸異戊酯)反應(方案12)。



方案 12

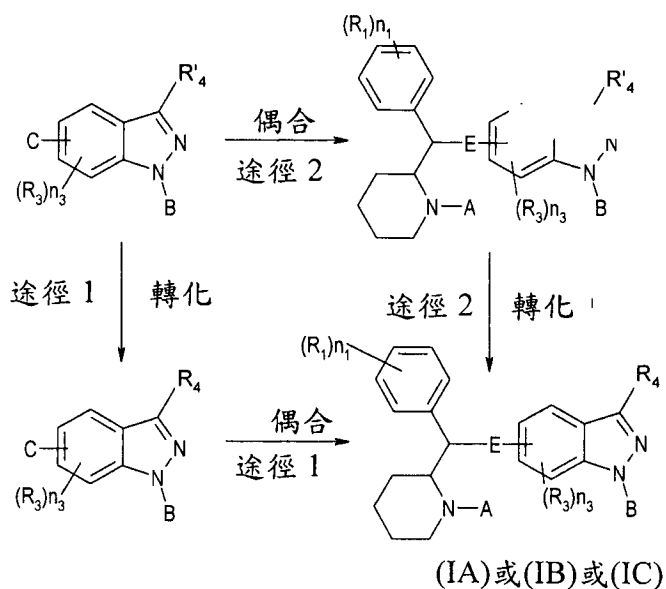
其中 $R_4=\text{NH}_2$ 之化合物 P_5 及 P_6 可在胼存在下分別經由化合物 P_{11} 及 P_{12} 之環化來獲得，之後視需要引入保護基團 PG_2 (*Stocks, M. J. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2005, 15(14), 3459-3462; *Lukin, K. J. Org. Chem.* 2006, 71(21), 8166-8172)(方案13)。





方案 13

應理解為便於合成且對於某些化合物而言，可在偶合之前或之後使用 R₄ 之前體 (稱為 R'₄) 引入 R₄ (方案 14)。因此，可首先使 R'₄ 轉化為 R₄，之後實施偶合 (途徑 1)。亦可首先實施偶合，然後使 R'₄ 轉化為 R₄ (途徑 2)。在此方案中，C 表示以下基團之一：THN-；Z-O-CO-NT-；XCN- 或 NO₂-。



方案 14

因此，可將 R'₄=NH₂ 轉化為：

- R₄=NRR'：使用鹵化物 (R)(R')-Hal 經由烷基化來轉化。反應係在鹼存在下在介於 0°C 與反應介質沸點之間之溫度下實施 (參照 H. Kawakubo 等人，*Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35(6), 2292)；
- R₄=NHR，其中 R 代表經二取代之烷基：在還原劑存在下經由使用醛或酮之反應來轉化 (參照 M.B. Smith 及 J.

March, Wiley Interscience, "Advanced Organic Chemistry", 第5版, 第1185頁);

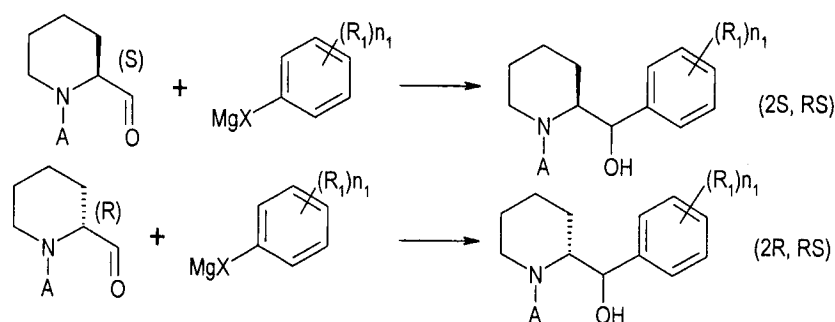
- $R_4 = \text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$: 使用容許引入基團 $\text{R}'\text{CO}-$ 之醃化劑經由醃化來轉化; 該基團可為醃氯 $\text{R}'-\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$ (較佳在諸如吡啶、三乙胺或二異丙基乙胺等鹼存在下實施; 反應係在諸如 DMF 或 THF 等惰性溶劑中實施; 參照 G. Daidone 等人, "Heterocycles" 1996, 43(11), 2285)、酸酐 $(\text{R}'\text{CO})_2\text{O}$ (反應係在諸如 DMF 或 THF 等惰性溶劑中實施或在酸酐自身中實施 (參照 F. Albericio *Synth. Commun.* 2001, 41(2), 225; G. Procter *Tetrahedron* 1995, 51(47), 12837))、或酸 $\text{R}'\text{COOH}$ (參照 M. Bodanszky 等人, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, New York, 1984, 9-58)。

類似地, 可藉由施用熟習此項技術者常用之方法經由鄰苯二胺之作用使 $\text{R}'_4 = \text{CHO}$ 轉化為 $\text{R}_4 = \text{苯并咪唑}$ 。且 $\text{R}_4 =$ 烷基、伸烷基、炔基、芳基、雜芳基、雜環烷基、 $\text{NR}-\text{CO}-\text{R}'$ 、 COOR 、 NRR' 、 CHO 或 $\text{CONR}(\text{OR}')$ 基團可經由使用鈀化學 (參照 A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* 1991, 63, 419; J. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1986, 25, 508; R.F. Heck, *Org. React.* 1982, 27, 345; K. Sonogashira, *Synthesis* 1977, 777; S.L. Buchwald, *Acc. Chem. Rev.* 1998, 31, 805) 或銅化學 (Buchwald, *Organic Letters* 2002, 4(4), 581) 之反應來獲得, 該等反應係始於對應鹵素、三氟甲磺酸鹽及去鐵胺衍生物。

對映異構體富集之本發明化合物之製備

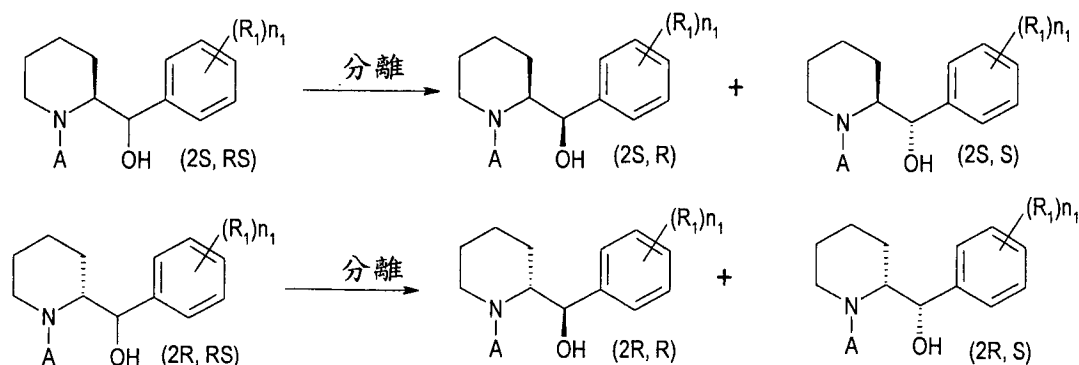
先前所述之每次偶合皆可以化合物 P_1 或 P_3 之對映異構體或非對映異構體或其混合物來實施，之後視需要實施分離步驟(例如手性層析或重結晶)。

一方面，化合物 P_1 之非對映異構體 (2S, RS) 及 (2R, RS) 亦可藉由分離外消旋混合物(例如藉由在二氧化矽管柱上層析)來獲得。其亦可使用方案 15 之方法來獲得，該方法係始於對映異構體純之醛 (1)(R 或 S)。



方案 15

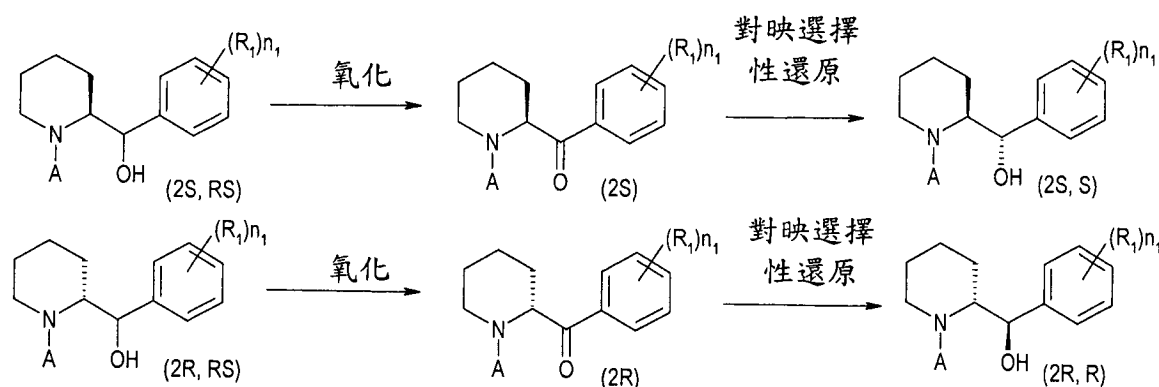
化合物 P_1 之對映異構體 (2S,S)、(2S,R)、(2R,S) 及 (2R,R) 可經由外消旋混合物或非對映異構體之分離(例如藉由在二氧化矽管柱上層析)來獲得(方案 16)。



方案 16

化合物 P_1 之對映異構體 (2S,S) 及 (2R,R) 亦可經由醇官能

團之氧化及之後的對映選擇性還源自非對映異構體獲得
(方案 17)：



方案 17

在介於 -70°C 與 20°C 之間之溫度下根據熟習此項技術者常用之方法在二甲基亞碲存在下於諸如二氯甲烷 (DCM) 等氯化溶劑中使用氧化劑 (例如草醢氯) 將具有構型 (2S, RS) 或 (2R, RS) 之化合物 P_1 分別氧化為酮 (2S) 或 (2R)。然後在介於 -70°C 與 20°C 之間之溫度下於諸如 THF 等醚溶劑中經由諸如 K-Selectride[®] 或 L-Selectride[®] (三第二丁基硼氫化鉀或三第二丁基硼氫化鋰) 等還原劑分別將酮對映選擇性還原為醇 (2S, S) 或 (2R, R)。

所有方案 1 至 14 皆可用於對映異構體及非對映異構體亦及可用於其混合物。

[實例]

以下實例闡釋本發明，然而並非限制本發明。

LC/MS 分析 (第 1 方法)

LC/MS 分析係使用與 Alliance 2695 機器連接之 Waters ZQ 型機來實施。在 210-650 nm 波長範圍內使用 Waters 996 PDA 二極管陣列檢測器及 Sedex 85 光散射檢測器來量測產

物之含量。在100至1000範圍內獲得質譜。使用 Waters MassLynx 軟體分析數據。在 Kromasil C18, 3.5 μm 管柱 (50 $\times$ 2.0 mm) 上進行分離，其中經13分鐘以0.5 mL/分鐘之流速，以0至100%乙腈(含有0.05% (v/v)三氟乙酸(TFA))之水(含有3%乙腈(v/v)及0.05% (v/v) TFA)溶液進行線性梯度洗脫。以100% B實施3分鐘之等濃度階段之後進行平衡，然後以0% B實施下一次注射，此使得總分析時間達到20分鐘。管柱溫度為40 $^{\circ}\text{C}$ 。藉由在ZQ機器(Waters)上實施電噴射-化學電離(ESCI+)來獲得MS譜。本文闡述所觀察到之主要離子。

LC/MS分析(第二方法)

於ZQ (Waters)機器或Quattro Premier分光計(-Waters)上在+及-模式之電噴射(ES+及ES-)中藉由LC/MS偶聯獲得譜圖。層析條件如下所述：ZQ：ZQ X-Bridge C18 2.5 μm 3 $\times$ 50 mm管柱；流速：1100 μl /分鐘；梯度：經5分鐘，5-100 %之B (CH_3CN)(A： H_2O +0.1%甲酸)；Quattro Premier：Acquity C18 1.7 μm 2.1 $\times$ 100 mm管柱；流速：600 μl /分鐘；梯度：經9分鐘，5-100%之B (MeOH)(A： H_2O +0.1%甲酸)。

NMR分析(第1方法)

Brüker DPX-200分光計(200 MHz)，溶劑：DMSO- d_6 或 CDCl_3 。

NMR分析(第2方法)

Brüker Avance DX-400 分光計(400 MHz)，溶劑：

DMSO-d₆，以 2.50 ppm 為基準，在 303 K 溫度下

化合物 P₁ 之製備

製備 1：2-[(3,5-二氯苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之三頸燒瓶中，使 2-甲醯基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (4.9 g, 22.98 mmol) 溶於四氫呋喃 (150 mL) 中。在 -70°C 下逐滴添加 (3,5-二氯苯基) 溴化物 (存於 THF 中之 0.5 M 溶液) (55.1 mL, 27.6 mmol)。在 -70°C 下將混合物攪拌 5 小時然後在 0°C 下藉由添加水來水解。用 EtOAc 稀釋介質，用水及飽和 NaCl 溶液洗滌然後用 Na₂SO₄ 乾燥並在真空下濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，其中用 9/1 至 4/1 之庚烷/EtOAc 梯度洗脫。獲得 2.65 g 呈油形式之 2-[(3,5-二氯苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (非對映異構體之 50/50 混合物)。(M+H)⁺ = 360.5

製備 2：(2R)-2-[(3,4-二氯苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據始於 (R)-2-甲醯基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯及 (3,4-二氯苯基) 溴化物之製備 1 來製備。(M+H)⁺ = 360.6

製備 3：(2S)-2-[(3,4-二氯苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據始於 (S)-2-甲醯基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯及 (3,4-二氯苯基) 溴化鎂之製備 1 來製備。(M-

$$[\text{H}+\text{HCO}_2\text{H}]^+=404$$

製備 4：(2R)-2-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯及(2R)-2-[(R)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之三頸燒瓶中使(R)-2-甲醯基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(3.7 g, 17.3 mmol)溶於四氫呋喃(50 mL)中。在-70℃下逐滴添加(3-氯-5-氟苯基)溴化物(存於THF中之0.5 M溶液)(41.6 mL, 20.8 mmol)。在-70℃下將混合物攪拌5小時然後在0℃下藉由添加水來水解。用EtOAc稀釋介質，用水及飽和NaCl溶液洗滌然後用MgSO₄乾燥並藉由在低壓(RP)下蒸發來濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，其中用6/2環己烷/EtOAc混合物來洗脫。由此獲得1.28 g呈油形式之(2R)-2-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯，其可結晶；且獲得1.27 g呈油形式之(2R)-2-[(R)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯，其可結晶。

(2R)-2-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯： $(M+\text{Na})^+=366$ ； $[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ\text{C}}=+16.4^\circ\pm 0.6$ (MeOH)，且(2R)-2-[(R)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯： $(M+\text{Na})^+=366$ ； $[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ\text{C}}=-46.1^\circ\pm 0.9$ (MeOH)

製備 5：(2S)-2-[(R)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯及(2S)-2-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據製備4來獲得，其中用(S)-2-甲醯基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(19 g, 89 mmol)來替代(R)-2-甲醯基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。由此獲得(2S)-2-[(R)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯及(2S)-2-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。(2S)-2-[(R)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯： $(M-H)^+ = 344$ ，m.p.(熔點)為約110℃； $[\alpha]_D^{20^\circ} = -8.7^\circ \pm 0.4$ (MeOH)且(2S)-2-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)-甲基]-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯： $(M-H)^+ = 344$ ，m.p.=107-109℃ $[\alpha]_D^{20^\circ} = +66.1^\circ \pm 1.4$ (MeOH)

製備6：(2S)-2-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

亦可以以下方式獲得其製備闡述於製備5中之此化合物：

製備6a：2(S)-2-(3-氯-5-氟苯甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在-70℃下於配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之三頸燒瓶中使草醯氯(3.4 mL, 39.3 mmol)溶於DCM (40 mL)中。逐滴添加DMSO (4.3 mL)，之後添加於製備5中製備之溶於DCM (160 mL)中之(S)-2-[(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(7.5 g, 21.8 mmol)。將混合物攪拌30分鐘然後添加三乙胺(12.8 mL, 91.8 mmol)。在-70℃至20℃之間攪拌1小時30分鐘後添加水。用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌有機相，用Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。獲

得呈油形式之2(*S*)-2-(3-氯-5-氟苯甲酰基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(7.0 g)。 $(M+H)^+=342.3$

製備 6b：2(*S*)-2-[(*S*)(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在-70℃下於配備有磁力攪拌器及置於氮蒙氣下之三頸燒瓶中使2(*S*)-2-(3-氯-5-氟苯甲酰基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(7.0 g, 20.5 mmol)溶於THF (150 mL)中。然後逐滴添加1 M存於THF中之L-Selectride溶液且將反應介質攪拌1小時。依次謹慎地添加35 mL水然後添加3 mL 32% H₂O₂，同時使溫度保持<5℃。然後用EtOAc萃取反應介質。用10%硫代硫酸鈉溶液洗滌有機相然後用水洗滌且最終用飽和NaCl溶液來洗滌。將其用Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，經9/1正庚烷/EtOAc混合物稀釋然後經5/1正庚烷/EtOAc混合物稀釋。獲得呈油形式之2(*S*)-2-[(*S*)(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5.8 g)。 $(M+H)^+=344.4$

製備 7：2(*S*)-2-[[3-(乙氧羰基)苯基](羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

向配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之三頸燒瓶中引入溶於四氫呋喃(10 mL)中之3-碘苯甲酸乙酯(1.05 mL, 6.33 mmol)且使用異丙醇-卡冰(cardice)浴使溶液冷卻至約-25℃。然後在約10分鐘內添加存於THF中之1 M異丙基溴化鎂溶液(6.5 mL, 6.5 mmol)，同時使溫度保持<-25℃。將由此獲得之溶液在-30℃下保持1小時，然後在-25℃下於2

分鐘內添加存於5 mL THF中之(S)-2-甲醯基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.07 g, 5 mmol)溶液，同時使溫度保持在約-20℃。然後使混合物降溫至-70℃且在此溫度下維持2小時。冷卻至約0℃後，用飽和氯化銨水溶液(30 mL)水解介質。將兩相分離後，用EtOAc(每次20 mL)將水相萃取兩次。用蒸餾水(30 mL)洗滌經合併有機萃取物然後用飽和NaCl水溶液(15 mL)洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾且在RP下濃縮至無水。在粒徑為15-40 μm且含於直徑3 cm管柱中之100 g矽膠60上層析經分離黃色油，其中在0.6巴氬之正壓下用3/1 v/v環己烷/EtOAc混合物洗脫。蒸發部分獲得1.22 g呈無色油形式之(2S)-2-{[3-(乙氧羰基)苯基](羥基)甲基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。(M+H)⁺=364。¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 50%-50%同分異構體混合物，δ (ppm) 為0.98至1.83 (m, 17.5H); 2.13 (m, 0.5H); 2.92 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.10 (寬峰m, 1H); 4.31 (q, J=7.5 Hz, 2H); 4.89 (m, 1H); 5.36 (寬峰s, 0.5H); 5.61 (寬峰s, 0.5H); 7.40 (t, J=7.5 Hz, 0.5H); 7.48 (t, J=7.5 Hz, 0.5H); 7.53 (寬峰d, J=7.5 Hz, 0.5H); 7.60 (寬峰d, J=7.5 Hz, 0.5H); 7.81 (寬峰d, J=7.5 Hz, 0.5H); 7.86 (td, J=1.5 and 7.5 Hz, 0.5H); 8.00 (寬峰s, 1H)。

製備10：(2S)-2-[(S)-(3-溴苯基)羥甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

製備10a：(S)-2-(3-溴苯甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物可根據 WO 2008/018639 之第 105 頁中所述來製備。

製備 10b：(2S)-2-[(S)-(3-溴苯基)羥甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據始於(S)-2-(3-溴苯甲醯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯之製備 6b 來製備。 $(M+Na)^+=392$ 。

製備 11：(2S)-2-[(S)-(3-三氟甲基苯基)羥甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

製備 11a：(2S)-2-(N-甲氧基-N-甲基胺甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物可根據 S.T. Tong 等人，Tetrahedron Letters 2006, 47(29), 5017-5020 中所述來製備。

製備 11b：(S)-2-(3-三氟甲基苯甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之第一三頸燒瓶中，使 3-溴-5-三氟甲苯(7 g, 31.2 mmol)及 60 mL 二乙醚冷卻至 -78°C 左右之溫度。然後逐滴添加正丁基鋰溶液(存於 THF 中之 1.6 M 溶液)(21.4 mL, 34.3 mmol)且在 -78°C 下繼續攪拌 30 分鐘。向配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之第二三頸燒瓶中引入(2S)-2-(N-甲氧基-N-甲基胺甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(8.5 g, 31.2 mmol)及 125 mL 二乙醚。冷卻至 -78°C 後，逐滴引入先前所獲得存於第一三頸燒瓶中之溶液。然後在 -75°C 下將反應介質維持 2 小時，且使溫度升高至 0°C ，之後添加 130 mL 飽和 NaHCO_3 水溶液。然後

用水洗滌有機相，用 MgSO_4 乾燥，過濾且藉由在 RP 下蒸發來濃縮。經矽膠層析(洗脫液：8/2 環己烷/EtOAc)來純化由此獲得之油。由此獲得 5.3 g 呈黃色油形式之 (S)-2-(3-三氟甲基苯甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。 $(\text{M}+\text{H}-\text{tBuOCO})^+=258$ 。

製備 11c：(2S)-2-[(S)-(3-三氟甲基苯基)羥甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據始於 (S)-2-(3-三氟甲基苯甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯之製備 6b 來製備。 $(\text{M}+\text{H})^+=360$ 。

製備 12：(2S)-2-[(S)-(3-碘苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

製備 12a：(S)-2-(3-碘苯甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據始於二碘苯 (5.43 g, 0.0165 mol) 及 (2S)-2-(N-甲氧基-N-甲基胺甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (4.49 g, 0.0165 mol) 之製備 11b 來製備。由此獲得 2.18 g 呈黃色油形式之 (S)-2-(3-碘苯甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯，其可結晶。 $(\text{M}+\text{H}-\text{tBuOCO})^+=316$ 。

製備 12b：(2S)-2-[(S)-(3-碘苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據始於 (S)-2-(3-碘苯甲醯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯之製備 6b 來製備。 $(\text{M}+\text{H})^+=418$ 。

化合物 P₃ 之製備

製備 8：(S)-1-[(2S)-(1-烯丙基六氫吡啶-2-基)-1-(3,4-二氯

苯基)甲胺

製備 8a：(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲醇

在配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之三頸燒瓶中使(2S)-2-[(3,4-二氯苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(6.5 g, 18 mmol)溶於二氧雜環己烷(20 mL)中。添加存於二氧雜環己烷中之4 N HCl溶液(55 mL, 220 mmol)且在室溫(RT)下將混合物攪拌4小時。在真空中濃縮反應介質而獲得5.4 g (3,4-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲醇鹽酸鹽。

製備 8b：(S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3,4-二氯苯基)甲醇及(R)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3,4-二氯苯基)甲醇

在配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之三頸燒瓶中使(3,4-二氯苯基)(六氫吡啶-2-(S)-基)甲醇鹽酸鹽(5.3 g, 17.9 mmol)溶於乙腈(180 mL)中。依次添加碳酸鉀(6.17 g, 44.7 mmol)及烯丙基溴(1.85 mL, 21.4 mmol)。將混合物攪拌18小時且然後藉由蒸發去除溶劑。用DCM吸收殘餘物並用水洗滌。用Na₂SO₄乾燥有機相並在真空下濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，經99/1/0.1 DCM/MeOH/NH₄OH混合物稀釋且隨後經96/4/0.4 DCM/MeOH/NH₄OH混合物稀釋。獲得2.2 g (S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3,4-二氯苯基)-甲醇及2.2 g (R)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3,4-二氯苯基)甲醇。(M+H)⁺=300。

製備 8c：(2S)-1-烯丙基-2-[(R)-氯(3,4-二氯苯基)甲基]六氫

吡啶

在配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之三頸燒瓶中使 (S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3,4-二氯苯基)甲醇 (1 g, 3.3 mmol) 及碳酸鉀 (1 g, 7.3 mmol) 溶於 DCM (42 mL) 中。在 4°C 下逐滴添加甲磺醯氯 (0.57 mL, 7.3 mmol)。在 4°C 下將混合物攪拌 1 小時 30 分鐘且在 4°C 下另外添加碳酸鉀 (0.5 g, 3.7 mmol) 及甲磺醯氯 (0.28 mL, 3.7 mmol)。在 RT 下將介質攪拌 18 小時且在真空下蒸發去除溶劑。用 DCM 吸收殘餘物並用水洗滌。用 Na₂SO₄ 乾燥有機相並在真空下濃縮。獲得 1.2 g (2S)-1-烯丙基-2-[(R)-氯(3,4-二氯苯基)甲基]六氫吡啶。(M+H)⁺=320。

製備 8d: (S)-1-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-(3,4-二氯苯基)甲胺

向配備有磁力攪拌器之圓底燒瓶中引入 (2S)-1-烯丙基-2-[(R)-氯(3,4-二氯苯基)甲基]六氫吡啶 (1 g, 3.1 mmol) 及存於甲醇中之 2 N NH₃ 溶液 (30 mL, 60 mmol)。然後在 RT 下將反應介質攪拌 18 小時且之後在真空下蒸發去除溶劑。經矽膠層析來純化殘餘物，經 98/2/0.2 DCM/NaOH/NH₄OH 混合物稀釋且隨後經 97/3/0.3 DCM/NaOH/NH₄OH 混合物稀釋。獲得 0.45 g (S)-1-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-(3,4-二氯苯基)甲胺。(M+H)⁺=299。

製備 9: (S)-1-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-(3-氯-5-氯苯基)甲胺

製備 9a: (S)(3-氯-5-氯苯基)[(2S)六氫吡啶-2-(S)-基]甲醇

此化合物係根據製備 8a 中所述程序來製備，該程序係始於製備 6b (5.8 g, 16.9 mmol) 中所述之 (2S)-2-[(S)(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。獲得 5.1 g (S)(3-氯-5-氟苯基)[(2S)六氫吡啶-2-(S)-基]甲醇。

製備 9b：(S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3-氯-5-氟苯基)甲醇

此化合物係根據製備 8b 中所述之程序來製備，該程序係始於 (S)(3-氯-5-氟苯基)[(2S)六氫吡啶-2-(S)-基]甲醇 (4.6 g, 16.4 mmol)。獲得 4.6 g (S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3-氯-5-氟苯基)甲醇。 $(M+H)^+=284$

製備 9c：(2S)-1-烯丙基-2-[(R)-氯(3-氯-5-氟苯基)甲基]六氫吡啶

此化合物係根據製備 8c 中所述之程序來製備，該程序係始於 (S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3-氯-5-氟苯基)甲醇 (4.1 g, 14.5 mmol)。 $(M+H)^+=302$

製備 9d：1-[(S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3-氯-5-氟苯基)甲胺]

此化合物係根據製備 8d 中所述程序來製備，該程序係始於 (2S)-1-烯丙基-2-[(R)-氯(3-氯-5-氟苯基)甲基]六氫吡啶 (4.6 g, 15.2 mmol)。獲得 2.5 g 1-[(S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3-氯-5-氟苯基)甲胺]。 $(M+H)^+=283$

以下胺係使用適宜醇根據製備 8 或 9 中所述方法而獲得：
(S)-1-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-苯甲胺；(R)-1-[(2R)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-苯甲胺；1-[1-烯丙基六

氫吡啶-2-基]-1-(3-氯-5-氟苯基)甲胺；(R)-1-[(2R)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-(3,4-二氯苯基)甲胺；(S)-1-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-(3,5-二氯苯基)-甲胺；(S)-1-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-(3,4-二氯苯基)甲胺；1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)-1-苯甲胺((S,2S),(R,2R))：此化合物可根據法國專利第2 842 805號中所述來製備。

本發明化合物之製備

實例1：1-(1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脒((S,2S),(R,2R))

實例1a：5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使5-硝基吡啶(2 g, 12.26 mmol)溶於60 mL DCM中。在0°C下添加三甲基甲矽烷基乙氧基甲基氯(4.34 mL, 24.52 mmol)且逐滴添加二異丙基乙胺(4.27 mL, 24.52 mmol)。在RT下攪拌3小時後，添加水且用DCM萃取介質。用Na₂SO₄乾燥有機相且蒸發去除溶劑後，經矽膠層析(洗脫液：97/3環己烷/EtOAc)來純化殘餘物而獲得1.65 g 5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶。(M+H)⁺=294。

實例1b：1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-胺

在Parr燒瓶中使5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶(0.52 g, 1.77 mmol)溶於80 mL MeOH中且在N₂下添加鈀-炭(0.05 g, 0.02 mmol)。在3 atm H₂下將混合物攪拌3小時。過濾除去觸媒且蒸發除去MeOH後，回收0.46 g 1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-胺。(M+

$\text{H})^+ = 264$ 。

實例 1c： 1-[1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-基]3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲 ((S,2S), (R,2R))。

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 1-[1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-胺 (0.3 g, 1.14 mmol) 溶於 20 mL DCM 中。添加三乙胺 (0.16 mL, 1.14)。隨後，使三光氣 (0.113 g, 0.38 mmol) 溶於 30 mL DCM 中且將其逐滴添加至反應介質中。反應 5 小時後，將反應介質傾倒入水中且用 DCM 萃取。用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌有機相。在對有機相實施乾燥、過濾及蒸發後，在配備有磁力棒之圓底燒瓶中回收 0.3 g 溶於 100 mL 二乙醚中之油。將溶於 10 mL 二乙醚中之 1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)-1-苯基]胺 ((S,2S), (R,2R)) (0.21 g, 1.03 mmol) 添加至反應介質中。攪拌 3 小時後，蒸發去除有機溶劑且經矽膠層析 (洗脫液：96/4 DCM/MeOH) 來純化殘餘物而獲得 0.11 g 1-[1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-基]3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲 ((S,2S), (R,2R))。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 494$ 。

實例 1d： 1-(1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲 ((S,2S), (R,2R))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 1-[1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-基]3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲 ((S,2S), (R,2R)) (0.094 g, 0.19 mmol) 溶於 10 mL DCM 中。添加存於二氧雜環己烷中之 4 N HCl (10 mL, 96.3

mmol)。攪拌過夜後，蒸發去除溶劑且在氫氧化鈉溶液與DCM之間分配殘餘物。蒸發有機相且經矽膠層析(洗脫液：90/10/1 DCM/MeOH/氨水)來純化殘餘物而獲得0.018 g 1-(1*H*-吡啶-6-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)-甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。
 $(M+H)^+ = 480$, m.p. = 215°C ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 8.79 (s, 1H), 7.87 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.41-7.14 (m, 8H), 6.76 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.84 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.74-1.15 (m, 6H)。

實例2：1-(1*H*-吡啶-6-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)-甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

實例2a：6-硝基-2-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使6-硝基吡啶(2 g, 12.26 mmol)溶於60 mL DCM中。在0°C下添加三甲基甲矽烷基乙氧甲基氯(4.34 mL, 24.52 mmol)且逐滴添加二異丙基乙胺(4.27 mL, 24.52 mmol)。在RT下攪拌4小時後添加水且用DCM萃取介質。用 Na_2SO_4 乾燥有機相且蒸發去除溶劑後，經矽膠層析(洗脫液：97/3 環己烷/EtOAc)來純化殘餘物而獲得0.465 g 6-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶。 $(M+H)^+ = 294$ 。

實例2b：2-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-6-胺

在Parr燒瓶中使6-硝基-2-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]

甲基}吡啶(1.1 g, 3.75 mmol)溶於60 mL MeOH中且在N₂下添加鈀-炭(0.1 g, 0.94 mmol)。在3 atm氬下將反應介質攪拌1小時。過濾去除觸媒且蒸發去除乙醇後，獲得0.85 g 2-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-6-胺。
(M+H)⁺=264。

實例 2c：1-[2-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-6-基]3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)-甲基]脲((S,2S), (R,2R))

在配備有磁力棒之三頸燒瓶中使2-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-6-胺(0.12 g, 0.46 mmol)溶於10 mL DCM中。依次添加三乙胺(0.08 mL, 0.57 mmol)及三光氣(0.05 g, 0.57 mmol)。在RT下攪拌5小時後，添加使溶於10 mL DCM中之1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)-1-苯甲胺((S,2S),(R,2R)) (0.180 g, 0.88 mmol)。攪拌過夜後，用水吸收反應介質且用DCM萃取。乾燥並蒸發有機相。經矽膠層析(洗脫液：95/5 DCM/MeOH)來純化殘餘物而獲得0.094 g 1-[2-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-6-基]3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)-甲基]脲((S,2S),(R,2R))。
(M+H)⁺=494。

實例 2d：1-(1*H*-吡啶-6-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使1-[2-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-6-基]3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R)) (0.094 g, 0.19 mmol)溶於10 mL

DCM中。添加存於二氧雜環己烷中之4 N HCl (1.9 mL, 7.62 mmol)。攪拌過夜後，蒸發去除溶劑且使殘餘物在NaOH溶液與DCM之間分配。蒸發有機相且經矽膠層析(洗脫液：90/10 DCM/MeOH)來純化殘餘物而獲得0.018 g 1-(1*H*-吡啶-6-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=480$, m.p.=210°C。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 9.03 (s, 0.8H), 7.85 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.37-7.14 (m, 5H), 6.95-6.75 (m, 2H), 6.58 (s, 1.8H), 4.84 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.74-1.14 (m, 6H)。

實例3：1-[(*S*)-(3-氯-5-氟苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基]-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲

實例3a：1-[(*S*)-[(2*S*)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3-氯-5-氟苯基)甲基]-3-(1-[[2-三甲基甲矽烷基]乙氧基]-甲基)-1*H*-吡啶-5-基)脲

在配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之三頸燒瓶中使1-[[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基]-1*H*-吡啶-5-胺(0.75 g, 2.9 mmol)溶於DCM (20 mL)中。在4°C下依次添加三乙胺(0.51 mL, 3.7 mmol)及三光氣(0.28 g, 0.9 mmol)。在RT下將反應介質攪拌3小時。然後在4°C下添加溶於DCM (10 mL)中之1-[(*S*)-[(2*S*)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3-氯-5-氟苯基)甲胺(0.8 g, 2.8 mmol)。將在RT下反應介質攪拌18小

時。然後將其用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥且在真空下濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，經DCM/MeOH/ NH_4OH 混合物(98/2/0.2至96/4/0.4)稀釋。獲得0.85 g 1-[(S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3-氯-5-氟苯基)甲基]-3-(1-{[2-三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-基)脲。 $(\text{M}+\text{H})^+=572$

實例 3b： 1-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基]-3-(1-{[2-三甲基甲矽烷基)乙氧基]-甲基}-1*H*-吡啶-5-基)脲

在配備有磁力攪拌器之三頸燒瓶中使1,3-二甲基巴比妥酸(0.7 g, 4.5 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.17 g, 0.15 mmol)溶於DCM (10 mL)中。使混合物回流，添加溶於DCM (5 mL)中之1-[(S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3-氯-5-氟苯基)甲基]-3-(1-{[2-三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-基)脲，且將所得混合物在回流狀態下保持5小時。冷卻至RT後，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌介質，用 Na_2SO_4 乾燥且在真空下濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，經DCM/MeOH/ NH_4OH 混合物(98/2/0.2至97/3/0.3)稀釋。獲得0.67 g 1-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基]-3-(1-{[2-三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-基)脲。 $(\text{M}+\text{H})^+=532$

實例 3c： 1-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基]-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲

向配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之圓底燒瓶中引入

存於二氧雜環己烷(5 mL)中之1-{(S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1-{[2-三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-基)脲(0.25 g, 0.5 mmol)。然後添加存於二氧雜環己烷中之4 N HCl溶液(5 mL, 20 mmol)及兩滴水。在RT下將反應混合物攪拌24小時且在真空下濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，經DCM/MeOH/NH₄OH混合物(99/1/0.1至96/4/0.4)稀釋。獲得0.1 g油，用存於乙醚中之0.2 N HCl溶液將其處理。過濾後，獲得呈鹽酸鹽形式之1-{(S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲。 $(M+H)^+=401$, m.p.=208°C, $[\alpha]_D^{20^\circ}=+38.9^\circ$ (DMSO) ¹H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.65 (m, 2H), 7.90 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.45-7.18 (m, 6H), 4.91 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 1.78-1.22 (m, 6H)。

實例4-10係根據實例3來製備。

實例4：1-{(S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲

$(M+H)^+=418$, m.p.=216°C。 ¹H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 12.84 (s, 1H), 8.75-8.51 (m, 3H), 7.90 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 4.89 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.57-3.18 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 1.82-1.19 (m, 6H)。

實例5：1-[(3-氯-5-氟苯基)(六氫吡啶-2-基)甲基]-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲

$(M+H)^+ = 402$, m.p. = 185°C 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 9.02-8.30 (m, 5H), 7.96-7.78 (m, 3H), 7.56-7.14 (m, 10H), 5.31 (dd, $J=9.7, 4.2$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.01-2.74 (m, 1H), 1.89-1.13 (m, 12H)。

實例 6：1-{(R)-(3,4-二氯苯基)[(2R)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1H-吡啶-5-基)脲

$(M+H)^+ = 402$, m.p. = 220°C 。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 12.84 (s, 0.6H), 8.81-8.46 (m, 2H), 7.96-7.11 (m, 9H), 4.89 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.57-2.65 (m, 3H), 1.82-1.15 (m, 6H)。

實例 7：1-{(S)-(3,5-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1H-吡啶-5-基)脲

$(M+H)^+ = 418$ 。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 12.84 (s, 1H), 8.67-8.53 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (d, $J=1.9$ Hz, 2H), 7.43-7.07 (m, 3H), 4.89 (m, 1H), 3.64-2.65 (m, 3H), 1.82-1.23 (m, 6H)。

實例 8：1-{(S)-(苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1H-吡啶-5-基)脲

$(M+H)^+ = 350$, m.p. = 195°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.1^{\circ}$ (DMSO)。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 9.10 (s, 1H), 7.87 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41-7.17 (m, 7H), 6.53 (s, 1.7H), 4.75 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.26-2.38 (m, 3H), 1.78-1.14 (m, 6H)。

實例 9：1-{(R)-(苯基)[(2R)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1H-吡啶-5-基)脲

唑-5-基)脲

$(M+H)^+ = 350$, m.p. = 147-149°C, $[\alpha]_D^{20} = -67.7^\circ$ (DMSO)。

^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 9.16 (s, 1H), 7.87 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.42-7.18 (m, 8H), 6.53 (s, 2.3H), 4.76 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.25-2.52 (m, 3H), 1.74-1.17 (m, 6H)。

實例 10：1-[(S)-(苯基)[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]甲基]-3-(1H-吡唑-5-基)脲

$(M+H)^+ = 390$, m.p. = 195°C。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 12.80 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.86 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.43-7.08 (m, 7H), 6.63 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.80 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.85 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.47-2.30 (m, 5H), 1.77-1.07 (m, 6H)。

實例 11：1-[(3-氯-5-氟苯基)(1-甲基六氫吡啶-2-基)甲基]-3-(1H-吡唑-5-基)脲

實例 11a：1-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-1-甲基六氫吡啶-2-基]甲基]-3-(1-[[2-三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)脲

在配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之圓底燒瓶中使 1-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基]-3-(1-[[2-三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)脲 (實例 3b) (0.3 g, 0.56 mmol) 溶於 MeOH (5 mL) 中。依次添加 37% 甲醛 (0.21 mL, 2.82 mmol)、氰基硼氫化鈉 (0.035 g, 0.556 mmol) 及 乙酸 (0.03 mL, 0.56 mmol)。將反應混合物攪拌 30

小時然後在真空下濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，經DCM/MeOH/NH₄OH混合物(98/2/0.2至97/3/0.3)稀釋。獲得0.21 g 1-{(S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-1-甲基六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1-{[2-三甲基甲矽烷基)乙氧基]-甲基}-1*H*-吡啶-5-基)脲。(M+H)⁺=546

實例 11b：1-[(3-氯-5-氟苯基)(1-甲基六氫吡啶-2-基)甲基]-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲

在實例 3c 中所述條件下用存於二氧雜環己烷中之 4 N HCl 溶液 (5 mL, 20 mmol) 處理製備 6b 之化合物 (0.21 g, 0.38 mmol)。藉由在經 DCM/MeOH/NH₄OH 混合物 (98/2/0.2 至 96/4/0.4) 稀釋之矽膠上層析來純化後，獲得 0.09 g 1-[(3-氯-5-氟苯基)(1-甲基六氫吡啶-2-基)甲基]-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲。然後在用溶於乙醚中之 0.2 N HCl 處理及於乙醚中研磨後製備鹽酸鹽。(M+H)⁺=416, m.p.=192°C。 ¹H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 9.68 (m, 0.8H), 9.36 (m, 0.3H), 8.94 (m, 1H), 7.91 (d, *J*=1 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.55-7.17 (m, 6H), 5.40 (m, 0.3H), 4.99 (m, 0.7H), 3.25 (m, 1H), 2.86 (m, 3.5H), 1.92-0.99 (m, 6H)。

實例 12：4-[5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲鹽基}胺基)-1*H*-吡啶-3-基]苯磺醯胺((S,2S),(R,2R))

實例 12a：3-碘-5-硝基-1*H*-吡啶

在 0°C 下於配備有磁力棒之 250 mL 圓底燒瓶中使 5-硝基吡啶 (2.7 g, 15.55 mmol) 溶於 80 mL THF 中。依次添加溶於 20 mL THF 中之碘 (6.3 g, 24.83 mmol) 及 KOH (4.97 g, 88.55

mmol)。攪拌 18 小時後，將混合物傾倒入 100 mL 飽和 Na_2SO_3 水溶液中。用 EtOAc 實施萃取。在用 Na_2SO_4 乾燥有機相及蒸發去除溶劑後，經矽膠層析(洗脫液：99/1 至 97/3 DCM/EtOAc)來純化殘餘物而獲得 2.33 g 3-碘-5-硝基-1*H*-吡啶 (M+H)⁺=290。

實例 12b：3-碘-5-硝基吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 3-碘-5-硝基-1*H*-吡啶 (1.34 g, 4.64 mmol) 溶於 50 mL THF 中，且依次添加三乙胺 (0.65 mL, 4.64 mmol)、4-二甲胺基吡啶 DMAP (0.116 g, 0.93 mmol) 及二碳酸二第三丁基酯 (1.012 g, 4.64 mmol)。攪拌 2 小時後，將反應混合物傾倒入飽和 NH_4Cl 溶液中且用 EtOAc 實施萃取。用 Na_2SO_4 乾燥有機相且蒸發去除溶劑後，經矽膠層析(洗脫液：97/3 環己烷/EtOAc)來純化殘餘物而獲得 0.9 g 3-碘-5-硝基吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

實例 12c：3-碘-5-胺基吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 3-碘-5-胺基吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.18 g, 0.46 mmol) 溶於 20 mL 乙醇中。然後添加氯化錫二水合物 (1.5 g, 7.91 mmol)。攪拌 3 小時後，用飽和碳酸氫鈉溶液處理介質且用 EtOAc 萃取。用 Na_2SO_4 乾燥有機相後，蒸發去除溶劑而獲得 0.095 g 3-碘-5-胺基吡啶-1-甲酸第三丁基酯。(M+H)⁺=360。

實例 12d：3-碘-5-([[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲鹽基]胺基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯((S,2S),(R,2R))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 3-碘-5-胺基吡啶-1-甲

酸第三丁基酯 (0.395 g, 0.68 mmol) 溶於 30 mL DCM 中。三乙胺 (0.4 mL, 2.87 mmol)。添加溶於 5 mL DCM 中之三光氣 (0.2 g, 0.67 mmol)。攪拌 5 小時後，將反應介質轉移至存於 40 mL DCM 中之 1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)-1-苯甲胺 ((S,2S),(R,2R)) (0.4 g, 1.16 mmol) 及三乙胺 (0.4 mL, 2.87 mmol) 中。靜置過夜後，蒸發去除 DCM 且經矽膠層析 (洗脫液：94/6 DCM/MeOH) 來純化殘餘物而獲得 0.357 g 3-碘-5-([[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯 ((S,2S),(R,2R))。 (M+H)⁺=590。

實例 12e：4-[5-([[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1H-吡啶-3-基]苯磺醯胺 ((S,2S),(R,2R))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 3-碘-5-([[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯 ((S,2S),(R,2R)) (0.11 g, 0.19 mmol) 溶於 15 mL DME 中。添加 4-甲磺醯基苯基硼酸 (0.071 g, 0.34 mmol) 及四(三苯基膦)鈀 (0.017 g, 0.01 mmol)。使碳酸氫鈉 (0.9 g, 10.71 mmol) 溶於 1 mL 水中且將其添加。回流過夜後，添加水且用 DCM 萃取混合物。用 Na₂SO₄ 乾燥有機相且將其蒸發。經矽膠層析 (洗脫液：90/10 DCM/MeOH) 來純化殘餘物而獲得 0.027 g 4-[5-([[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1H-吡啶-3-基]苯磺醯胺 ((S,2S),(R,2R)) 及 0.08 g 3-[4-(胺基磺醯基)苯基]-5-([[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1H-吡啶-1-甲酸第三丁基酯 ((S,2S),(R,2R))。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處

理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=519$. m.p.=220°C。 1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 13.23 (m, 0.5 H), 9.02 (s, 1H), 8.25 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.97 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.39-7.14 (m, 8H), 6.92 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.87 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.75-1.17 (m, 6H)。

實例 13：1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-(3-吡啶-4-基-1*H*-吡啶-5-基)脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

化合物係藉由遵循實例 12e 中所述方法來製備，其中用 4-吡啶硼酸替代 4-甲烷磺醯基苯基硼酸。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=441$. m.p.=205°C。 1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 13.37 (m, 0.5H), 9.09 (m, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.41-7.15 (m, 7H), 6.94 (m, 1H), 6.58 (s, 1.5H), 5.73 (s, 0.3H (溶劑)), 4.89 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.03-2.20 (m, 6H), 1.74-1.14 (m, 6H)。

實例 14：1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-(3-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。

化合物係藉由遵循實例 12e 中所述方法來製備，其中用 3-吡啶硼酸替代 4-甲烷磺醯基苯基硼酸。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=441$. m.p.=210°C。 1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 13.20 (s, 0.6H), 9.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H),

8.99 (s, 1H), 8.54 (dd, $J=4.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.29-8.15 (m, 2H), 7.57-7.13 (m, 8H), 6.86 (m, 1H), 6.56 (s, 2.3H), 4.86 (m, 1H), 3.01-2.17 (m, 6H), 1.74-1.12 (m, 6H)。

實例 15：1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-(3-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-5-基)脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

實例 15a：5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲鹽基}胺基)-3-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使3-碘-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)-(苯基)-甲基]胺甲鹽基}胺基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*)) (0.065 g, 0.11 mmol)溶於3 mL THF中。添加三正丁基(2-吡啶基)錫烷(0.081 g, 0.22 mmol)及(二氯)(二苯基膦)-鈹(0.020 g, 0.03 mmol)。回流一天後，將反應介質蒸發至乾燥且經矽膠層析(洗脫液：98/2 DCM/MeOH)來純化殘餘物而獲得0.032 g 5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲鹽基}胺基)-3-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。

實例 15b：1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-(3-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-5-基)脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)-甲基]胺甲鹽基}胺基)-3-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*)) (0.032 g, 0.06 mmol)溶於3 mL MeOH中且添加存於MeOH中之0.5 M 甲醇鈉(1.18 mL, 0.59 mmol)。攪拌過夜後，將反應介質蒸發至乾燥且經矽

膠層析(洗脫液：95/5 DCM/MeOH)來純化殘餘物而獲得0.012 g 1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-(3-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-5-基)脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=441$. m.p. $>250^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 13.16 (m, 0.6H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 (dt, $J=7.9$, 1 Hz, 1H), 7.83 (td, $J=7.6$, 1.9 Hz, 1H), 7.49-7.17 (m, 9H), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.93 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 1.74-1.16 (m, 6H)。

實例 16：1-[(*S*)-(3,4-二氯苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基]-3-(3-吡啶-4-基-1*H*-吡啶-5-基)脲

實例 16a：3-碘-5-硝基-1-[[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基]-1*H*-吡啶

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使3-碘-5-硝基-1*H*-吡啶(17.7 g, 61.3 mmol)溶於300 mL DCM中。在 0°C 下添加三甲基甲矽烷基乙氧甲基氯(11.9 mL, 67.4 mmol)且在 0°C 下逐滴添加二異丙基乙胺(12.8 mL, 73.6 mmol)。在RT下攪拌24小時候，將混合物傾倒入水中且用DCM萃取。用 Na_2SO_4 乾燥有機相且蒸發去除溶劑後，經矽膠層析(洗脫液：95/5至80/20庚烷/EtOAc)來純化殘餘物而獲得17.6 g 3-碘-5-硝基-1-[[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基]-1*H*-吡啶。

實例 16b：5-硝基-3-吡啶-4-基-1-[[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基]-1*H*-吡啶

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使3-碘-5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶(2.5 g, 5.9 mmol)溶於25 mL DME中。依次添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(1.83 g, 8.94 mmol)、2 M碳酸鉀溶液(7.45 mL, 14.9 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0.41 g, 0.36 mmol)。回流過夜後，將水添加至介質中且用EtOAc實施萃取。用Na₂SO₄乾燥有機相且將其蒸發。經矽膠層析(洗脫液：90/10至70/30 庚烷/EtOAc)來純化殘餘物而獲得1.3 g 5-硝基-3-吡啶-4-基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶。

實例 16c：3-吡啶-4-基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-胺

在Parr燒瓶中使5-硝基-3-吡啶-4-基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶(1.3 g, 3.5 mmol)溶於30 mL乙醇中且在N₂下添加鈀-炭(5%) (0.45 g)。然後在氫蒙氣下將反應介質攪拌34小時。過濾去除觸媒後，在真空下蒸發去除乙醇而獲得1.1 g 3-吡啶-4-基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-胺。(M+H)⁺=341。

實例 16d：1-{(S)-(3,4-二氯苯基)}[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(3-吡啶-4-基-1*H*-吡啶-5-基)脲

化合物係藉由遵循實例3來製備且係始於3-吡啶-4-基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-胺及(S)-1-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-(3,4-二氯苯基)-甲胺。(M+H)⁺=497. m.p. (鹽酸鹽)=195°C。 ¹H NMR (DMSO, 200

MHz): δ (ppm) 13.85 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.81 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 8.71 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.16 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.77-7.27 (m, 7H), 4.95 (m, 1H), 1.89-1.26 (m, 6H)。

實例 17：1-[3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-5-基]-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

實例 17a：*N*-甲氧基-*N*-甲基-5-硝基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使5-硝基-1*H*-吡唑-3-甲酸(5.4 g, 26.07 mmol)溶於100 mL DMF中。依次添加二甲基羥胺(3.18 g, 52.14 mmol)、EDC (9.99 g, 52.14 mmol)、HOBt (7.04 g, 52.14 mmol)及三乙胺(14.53 mL, 104.28 mmol)然後將反應混合物攪拌8天。蒸發去除DMF後，用水吸收介質且用EtOAc萃取。過濾去除沈澱物而獲得2.9 g *N*-甲氧基-*N*-甲基-5-硝基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺。 $(M+H)^+=251$ 。

實例 17b：*N*-甲氧基-*N*-甲基-5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡唑甲醯胺

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使*N*-甲氧基-*N*-甲基-5-硝基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(0.33 g, 1.32 mmol)溶於5 mL DCM中。在0°C下添加三甲基甲矽烷基乙氧甲基氯(0.47 mL, 2.64 mmol)且逐滴添加二異丙基乙胺(0.46 mL, 2.64 mmol)。在RT下攪拌2小時後，添加水且用DCM萃取介質。用Na₂SO₄乾燥有機相且蒸發去除溶劑後，經矽膠層析(洗脫液：95/5 DCM/MeOH)來純化殘餘物而獲得0.51 g *N*-甲氧基-*N*-甲基-5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡唑-3-甲醯胺。 $(M+H)^+=381$ 。

**實例 17c：5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶
噻 甲 醛**

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 *N*-甲氧基-*N*-甲基-5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-3-甲醯胺 (0.51 g, 1.34 mmol) 溶於 20 mL THF 中。使混合物冷卻至 0°C 且添加 1 M 二異丁基氫化鋁溶液 (2.3 mL, 2.3 mmol)。攪拌 3 小時後，用溶於 15 mL 水中之 1.8 mL 乙酸中和介質且用 EtOAc 萃取。用 Na₂SO₄ 乾燥有機相且蒸發去除溶劑而獲得 0.418 g 5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶 甲 醛。 $(M+H)^+=322$ 。

實例 17d：3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶 甲 醛 (0.41 g, 1.28 mmol) 溶於 50 mL DMF 中。依次添加 鄰 苯 二 胺 (0.138 g, 1.28 mmol) 及 硫 (0.049 g, 1.2 mmol)。在 100°C 下將介質保持 4 小時。蒸發去除 DMF 且用水吸收殘餘物並過濾。用 DCM 吸收濾液。蒸發後，經矽膠層析來純化殘餘物 (洗脫液：7/3 庚烷 / EtOAc) 而獲得 0.385 g 3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]-甲基}-吡啶。 $(M+H)^+=410$ 。

實例 17e：3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-5-胺基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-

5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶(0.135 g, 0.33 mmol)及氯化錫二水合物(0.938 g, 4.94 mmol)溶於10 mL EtOAc中。攪拌3小時後，添加碳酸鉀且過濾反應混合物。用DCM吸收有機相且將其過濾。用Na₂SO₄乾燥有機相且將其蒸發而獲得0.12 g 3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-5-胺基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]-甲基}吡啶。(M+H)⁺=380。

實例 17f：1-[3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-基]-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

此化合物係根據實例 12d 中所述方法來製備，該方法係始於0.12 g 3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-5-胺基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶。獲得0.066 g 1-[3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-基]-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)-甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。(M+H)⁺=610。

實例 17g：1-[3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-5-基]-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使1-[3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基-1*H*-吡啶-5-基]-3-[(*S*)-[(2*S*)-1-甲基六氫吡啶-2-基](苯基)甲基]脲(0.064 g, 0.1 mmol)溶於2 mL DCM中。添加存於二氧雜環己烷中之4 N HCl (0.6 mL, 2.41 mmol)。攪拌過夜後，蒸發去除溶劑且在NaOH溶液與DCM/異丙醇混合物之間分配殘餘物。蒸發有機相且經矽膠層析(洗脫液：90/10 DCM/MeOH)來

純化殘餘物而獲得 0.012 g 1-[3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-5-基]-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=480$. m.p.=250°C。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): 13.40 (s, 1H), 12.81 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.76-7.05 (m, 12 H), 6.82 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 3.03-2.20 (m, 6H), 1.76-1.11 (m, 6H)。

實例 18：3-甲基-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲鹽基}胺基)-1*H*-吡唑((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

實例 18a：3-甲基-5-硝基-1*H*-吡唑

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 1-(2-氟-5-硝基苯基)乙酮(9.72 g, 53.1 mmol)溶於 25 mL 乙二醇中。添加胼(2.71 mL, 87.1 mmol)後，將反應介質攪拌 30 分鐘且在 165°C 下將其加熱 4 小時。使所得混合物冷卻至 RT。過濾介質而獲得固體。用 DCM 吸收濾液且用水將其洗滌兩次。用 Na_2SO_4 乾燥有機相且將其蒸發而獲得固體。然後合併兩份固體而獲得 8.65 g 3-甲基-5-硝基-1*H*-吡唑。 $(M+H)^+=178$ 。

實例 18b：3-甲基-5-硝基吡唑-1-甲酸第三丁基酯

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 3-甲基-5-硝基-1*H*-吡唑(3 g, 16.93 mmol)、二碳酸二第三丁基酯(3.69 g, 16.93 mmol)、三乙胺(2.36 mL, 16.93 mmol)及 DMAP (0.414 g, 3.39 mmol)溶於 100 mL THF 中。攪拌 3 小時後，用 EtOAc 吸收反應介質且用飽和 NH_4Cl 溶液洗滌然後用鹽水洗滌。用

Na₂SO₄乾燥有機相且將其蒸發而獲得4.55 g 3-甲基-5-硝基
 吡啶-1-甲酸第三丁基酯。 $(M+H)^+=278$ 。

實例 18c：5-胺基-3-甲基吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在 Parr 燒瓶中，使 3-甲基-5-硝基吡啶-1-甲酸第三丁基酯
 (0.6 g, 2.16 mmol) 溶於 120 mL MeOH 中且然後在 N₂ 下添加
 鈰-炭(5%) (0.12 g, 1.12 mmol)。在 3 atm 氫下將反應介質
 攪拌 34 小時。過濾且蒸發去除 MeOH 後，經矽膠層析(洗脫
 液：95/5 DCM/MeOH)來純化殘餘物而獲得 0.45 g 5-胺基-
 3-甲基吡啶-1-甲酸第三丁基酯。 $(M+H)^+=248$ 。

**實例 18d：3-甲基-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]
 胺甲鹽基}胺基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯((S,2S),(R,2R))**

在 0°C 下於配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 5-胺基-3-甲基
 吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.25 g, 1.01 mmol)溶於 10 mL
 DCM 中。將三乙胺(0.18 mL, 1.31 mmol)及三光氣(0.2 g,
 0.67 mmol)添加至反應介質中。在 RT 下攪拌 3 小時後，添
 加未經稀釋之 1-(1-甲基六氫吡啶-2-基)-1-苯甲胺
 ((S,2S),(R,2R)) (0.310 g, 1.52 mmol)。攪拌過夜後，反應
 介質在 100 mL DCM 與 20 mL 飽和 NaHCO₃ 溶液中分配。一
 次用水及鹽水洗滌有機相。用 Na₂SO₄ 乾燥有機相並蒸發
 後，經矽膠層析(洗脫液：93/7 DCM/MeOH)來純化殘餘物
 而獲得 0.23 g 3-甲基-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲
 基]胺甲鹽基}胺基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯((S,2S),
 (R,2R))。 $(M+H)^+=478$ 。

實例 18e：3-甲基-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]

胺甲醯基}胺基)-1*H*-吡啶((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中將4 mL存於二氧雜環己烷中之4 N HCl溶液添加至3-甲基-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1-甲酸第三丁基酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*)) (0.225 g, 0.47 mmol)中。攪拌過夜後，添加0.2 mL 30%氫氧化銨水溶液。用0.5 g二氧化矽蒸發反應介質以獲得固體沈積物，其係用於在矽膠上層析(洗脫液：DCM/MeOH，100/0至90/10)而獲得0.117 g 3-甲基-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1*H*-吡啶((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=378$. m.p.=200-201°C, ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 8.89 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.39-7.00 (m, 9H), 6.57 (s, 2H), 4.86 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.72-1.15 (m, 6H)。

實例 19：*N*-[7-氟-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1*H*-吡啶-3-基]苄醯胺((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

實例 19a：7-氟-1*H*-吡啶-3-基胺

在配備有磁力攪拌器且置於氬蒙氣下之三頸燒瓶中使2,3-二氟苄腈(1 g, 7.19 mmol)溶於乙醇(25 mL)中且添加水合肼(0.35 mL, 7.19 mmol)。使反應介質回流3小時。另外添加水合肼(0.35 mL, 7.19 mmol)及另外回流16小時使反應完成。停止加熱且冷卻至RT後，可自RP下使反應介質濃

縮至乾燥且用水(35 mL)及EtOAc (50 mL)吸收殘餘物。分離後，用EtOAc (35 mL)萃取水相。用水(35 mL)洗滌經合併有機萃取物且然後用鹽水(35 mL)洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾且在RP下濃縮。用異丙醚凝結由此所分離之固體，過濾，用異丙醚洗滌並乾燥。分離出0.89 g呈光亮灰棕色固體形式之7-氟-1*H*-吡啶-3-基胺。m.p.=170°C。

實例 19b：N-(7-氟-1*H*-吡啶-3-基)苄醯胺

在配備有磁力攪拌器且置於氬蒙氣下之三頸燒瓶中使7-氟-1*H*-吡啶-3-基胺(0.5 g, 3.33 mmol)溶於吡啶(5 mL)中。使用冰浴使溶液冷卻至約0°C。逐滴添加苄甲醯氯(0.384 mL, 3.33 mmol)同時使溫度維持在0°C與5°C之間，且在添加結束後於約0°C下繼續攪拌15分鐘。在RT下冷卻並攪拌1小時後，用20 mL水水解反應介質且用EtOAc(每次20 mL)萃取兩次。用MgSO₄乾燥經合併有機萃取物，將其過濾且濃縮至乾燥。用二氯甲烷吸收所分離黃色固體並藉由過濾分離不溶物質，將其用異丙醚洗滌並乾燥而獲得0.62 g呈淡黃色固體形式之N-(7-氟-1*H*-吡啶-3-基)苄醯胺。m.p.=232°C。

實例 19c：N-(7-氟-5-硝基-1*H*-吡啶-3-基)苄醯胺

在配備有磁力攪拌器且置於氬蒙氣下之三頸燒瓶中使N-(7-氟-1*H*-吡啶-3-基)苄醯胺(0.15 g, 0.59 mmol)懸浮於乙腈(10 mL)中。使用冰浴使溶液冷卻至約0°C。以一份添加四氟硼酸硝鎢(0.186 g, 1.17 mmol)且在約0°C下將反應介質攪拌1小時。然後用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)水解介質且

用 EtOAc(每次 20 mL)萃取兩次。用水(20 mL)洗滌經合併有機萃取物，用 MgSO₄乾燥，將其過濾且濃縮至乾燥。用異丙醚(5 mL)吸收所分離固體，將其過濾、洗滌並乾燥而獲得 0.12 g 呈灰棕色固體形式之 *N*-(7-氟-5-硝基-1*H*-吡啶-3-基)苄醯胺，其可熔化。m.p.(富馬酸鹽) > 260°C。

實例 19d： *N*-(5-胺基-7-氟-1*H*-吡啶-3-基)苄醯胺

向高壓釜中依次填充 *N*-(7-氟-5-硝基-1*H*-吡啶-3-基)苄醯胺(3.08 g; 10.2 mmol)、拉尼鎳(500 mg)及乙醇(100 mL)。然後用氮清洗裝置(三次)，用氫清洗裝置(兩次)且將其於 45°C 溫度及 5 巴 H₂ 之壓力下置放 16 小時。冷卻至室溫且到達室內壓力後，經由矽藻土 545 床過濾介質。用 500 mL 乙醇沖洗矽藻土後，將濾液濃縮至乾燥。藉由在含於直徑 6 cm 管柱中之 40-65 μm 二氧化矽上層析來純化所分離固體，其中用純 EtOAc 洗脫。收集並蒸發含有產物之部分而獲得 1.15 g 呈棕色固體形式之 *N*-(5-胺基-7-氟-1*H*-吡啶-3-基)苄醯胺，其 R_f 為 0.56(矽板，洗脫液：純 EtOAc)。m.p.=208°C。

實例 19e： *N*-[7-氟-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1*H*-吡啶-3-基]-苄醯胺((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 *N*-(5-胺基-7-氟-1*H*-吡啶-3-基)苄醯胺(2.5 g, 9.25 mmol)、三乙胺(1.29 mL, 9.25 mmol)及對硝基苯基氯甲酸酯(1.864 g, 9.25 mmol)溶於 28 mL THF 中。攪拌過夜後，將溶液轉移至 80 mL 微波管中。然後添加 1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)-1-苯甲胺((*S*,2*S*),

(R,2R)) (1.89 g, 9.25 mmol)且將管置於微波機中，其中對其實施150瓦特之初始功率以將其在100℃下維持35 min。在反應器中產生2巴之壓力。蒸發反應介質且經矽膠層析(洗脫液：95/5/0.5至90/10/1 DCM /MeOH /NH₄OH)來純化而獲得2.41 g *N*-[7-氟-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1*H*-吡啶-3-基]-苄醯胺((S,2S),(R,2R))。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。(M+H)⁺=501. m.p.=164℃。 ¹H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 13.14 (m, 0.6 H), 10.69 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.65-7.12 (m, 10H), 6.98 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.81 (t, *J*=7 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.72-1.10 (m, 6H)。

實例 20：1-(3-胺基-7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))

在配備有磁力攪拌器之圓底燒瓶及冷凝器中，使存於6.7 mL 6 N HCl中之*N*-[7-氟-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1*H*-吡啶-3-基]苄醯胺((S,2S),(R,2R)) (1 g, 2 mmol)溶液回流。蒸發介質，用DCM及MeOH吸收，用30%氫氧化銨水溶液將其中和至pH=7且在3 g二氧化矽存在下再蒸發。在矽膠上層析固體沈積物(洗脫液：99/9/1至93/7/0.3 DCM/MeOH/NH₄OH)而獲得0.37 g 1-(3-胺基-7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))。用存於乙醇中之

莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=397$. m.p.=221-222°C。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 8.90 (s, 1H), 7.43 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.39-7.17 (m, 7H), 6.99 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.60 (s, 2.2H), 4.87 (t, $J=7$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.75-1.21 (m, 6H)。

實例 21：1-(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

在0°C下於配備有磁力攪拌器之圓底燒瓶中使1-(3-胺基-7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*)) (0.25 g, 0.63 mmol)溶於5 mL 30% HCl溶液中。添加存於最小量水中之亞硝酸鈉(0.043 g, 0.63 mmol)。攪拌15分鐘後，添加次磷酸(1.04 mL, 9.46 mmol)且繼續攪拌過夜。用10% NaOH溶液中和反應介質且用9/1 DCM/MeOH混合物萃取。蒸發有機相後，在矽膠上層析殘餘物(洗脫液：99/9/1至92/8/0.2 DCM/MeOH/ NH_4OH)而獲得0.02 g 1-(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=382$. m.p.=224-227°C。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 13.29 (m, 0.7H), 9.04 (s, 1H), 7.99 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.37-7.13 (m, 7H), 6.94 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1.2H), 4.83 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.73-1.13

(m, 6H)。

實例 22：1-{3-[(3-氟苯基)乙炔基]-1*H*-吡啶-5-基}-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

實例 22a：3-[(3-氟苯基)乙炔基]-5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶。

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 3-碘-5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶 (0.263 g, 0.63 mmol) 溶於 3 mL DMF 中。依次添加 CuI (0.018 g, 0.09 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.0264 g, 0.04 mmol)、三乙胺 (0.17 mL, 1.25 mmol) 及 3-氟苯基乙炔 (0.12 mL, 0.123 mmol)。在 90°C 下將反應介質加熱 15 小時。蒸發去除 DMF 且將殘餘物在水與 EtOAc 之間分配。用 Na₂SO₄ 乾燥有機相且將其蒸發。經矽膠層析 (洗脫液：8/2 庚烷/EtOAc) 來純化殘餘物而獲得 0.068 g 3-[(3-氟苯基)乙炔基]-5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶。(M+H)⁺=412。

實例 22b：5-胺基-3-[(3-氟苯基)乙炔基]-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶

根據實例 17e 中所述方法以 3-[(3-氟苯基)乙炔基]-5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶起始來製備。(M+H)⁺=382

實例 22c：1-{3-[(3-氟苯基)乙炔基]-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}1*H*-吡啶-5-基}-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

根據實例 1a 中所述方法以 1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)-1-

苯甲胺((S,2S),(R,2R))及實例22b中所製備5-胺基-3-[(3-氟苯基)乙炔基]-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶起始來製備。 $(M+H)^+=612$ 。

實例22d：1-{3-[(3-氟苯基)乙炔基]-1*H*-吡啶-5-基}-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))

根據實例1b中所述方法來製備。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=481$. m.p.=260°C。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 13.38 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.98 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.56-7.17 (m, 12H), 7.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.59 (s, 0.7H), 4.96 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.74-1.11 (m, 6H)。

實例23至25之化合物係根據實例22中所述方法來製備。

實例23：1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-[3-(苯基乙炔基)-1*H*-吡啶-5-基]脲((S,2S),(R,2R))

根據實例22b來製備，但用苯基乙炔替代3-氟苯基乙炔。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=464$. m.p.=227°C。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 13.28 (s, 0.7H), 9.05 (s, 1H), 7.99 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.62-7.13 (m, 13H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1.5H), 4.84 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.00-2.18 (m, 6H), 1.77-1.10 (m, 6H)。

實例24：1-{3-[(4-氟苯基)乙炔基]-1*H*-吡啶-5-基}-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))

根據實例22b來製備，其中用4-氟苯基乙炔替代3-氟苯

基乙炔。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=482$. m.p.=244°C。 1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 13.28 (s, 0.6H), 9.05 (s, 1H), 7.99 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 7.38-7.14 (m, 8H), 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.00-2.19 (m, 6H), 1.74-1.11 (m, 6H)。

實例 25： 1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-[3-(吡啶-3-基乙炔基)-1*H*-吡啶-5-基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

根據實例 22b 來製備，其中用 3-吡啶基乙炔替代 3-氟苯基乙炔。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=465$. m.p.=230°C。 1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 13.37 (s, 0.6H), 9.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (d, $J=5$ Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.38-7.14 (m, 6H), 6.92 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2.1H), 4.85 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.02-2.18 (m, 6H), 1.75-1.12 (m, 6H)。

實例 26： 1-[(*S*)-(3,4-二氯苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基]-3-[3-(苯基乙炔基)-1*H*-吡啶-5-基]脲

化合物係根據實例 3 中所述方法以 (*S*)-1-[(2*S*)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-(3,4-二氯苯基)-甲胺及實例 23 中所製備 5-胺基-3-(苯基乙炔基)-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶起始來製備。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。

$(M+H)^+ = 518$. m.p. = 160°C . ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 13.29 (s, 0.7H), 9.53 (s, 1H), 8.03-7.88 (m, 2H), 7.67-7.22 (m, 10H), 6.56 (s, 3.1H), 4.81 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.25-2.55 (m, 3H), 1.80-1.12 (m, 6H)。

實例 27：1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-[3-(2-苯基乙基)-1*H*-吡啶-5-基]脲((S,2S),(R,2R))

實例 27a：5-胺基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-3-苯基吡啶

在 Parr 燒瓶中使 5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-3-苯基乙炔基吡啶(0.135 g, 0.34 mmol)溶於 20 mL 乙醇中且在 N_2 下添加鈀-炭(0.375 g, 3.468 mmol)。在 1 atm 氬下將反應介質攪拌 24 小時。過濾去除觸媒且蒸發去除乙醇後，回收 0.12 g 5-胺基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-3-苯基乙炔基吡啶。 $(M+H)^+ = 368$ 。

實例 27b：1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-[3-(2-苯基乙基)-1*H*-吡啶-5-基]脲((S,2S),(R,2R))

化合物係根據實例 1 中所述方法以 1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)-1-苯甲胺((S,2S),(R,2R))及實例 27 中所製備 5-胺基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-3-苯基乙炔基吡啶起始來製備。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+ = 468$. m.p. = 205°C . ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 12.40 (m, 1.3H), 8.78 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37-7.09 (m, 12H), 6.76 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1.4H), 4.85 (t, $J=6.4$ Hz, 1H),

3.17-2.76 (m, 7H), 2.25 (s, 3H), 1.75-1.15 (m, 6H)。

實例 28：*N*-[5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1*H*-吡啶-3-基]苄醯胺((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

實例 28a：3-(苯甲醯基胺基)-5-硝基吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在 0°C 下於配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 3-胺基-5-硝基吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (1 g, 3.59 mmol) 溶於 11 mL 吡啶中。添加苯甲醯氯 (0.46 mL, 3.95 mmol) 且將混合物攪拌過夜。使反應介質在 [空白] 與水之間分配。用 0.5 N HCl 水溶液洗滌有機相。用 Na₂SO₄ 乾燥有機相且將其蒸發。經矽膠層析 (洗脫液：7/3 庚烷/乙酸乙酯 EtOAc) 來純化殘餘物而獲得 0.404 g 3-(苯甲醯基胺基)-5-硝基吡啶-1-甲酸第三丁基酯。(M+H)⁺=383。

實例 28b：5-胺基-3-(苯甲醯基胺基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯

此化合物係根據實例 27a 中所述方法來製備，該方法係始於 3-(苯甲醯基胺基)-5-硝基吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.4 g, 1.05 mmol)。由此獲得 0.32 g 5-胺基-3-(苯甲醯基胺基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯。(M+H)⁺=353。

實例 28c：3-(苯甲醯基胺基)-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-吡啶-1-甲酸第三丁基酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

化合物係根據實例 18d 之方法以 1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)-1-苯甲胺((*S*,2*S*),(*R*,2*R*)) (0.136 g, 0.67 mmol) 及 5-胺

基-3-(苯甲醯基胺基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.160 g, 0.39 mmol)起始來製備。獲得 0.025 g 3-(苯甲醯基胺基)-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-吡啶-1-甲酸第三丁基酯((S,2S),(R,2R))。 $(M+H)^+=583$ 。

實例 28d： *N*-[5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1*H*-吡啶-3-基]苄醯胺((S,2S),(R,2R))

在配備有磁力攪拌器之圓底燒瓶中使 3-(苯甲醯基胺基)-5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-吡啶-1-甲酸第三丁基酯((S,2S),(R,2R)) (0.031 g, 0.05 mmol)溶於 8 mL 二氧雜環己烷中。添加存於二氧雜環己烷中之 4 M HCl 溶液(0.53 mL, 0.5 mmol)且將反應介質攪拌 2 小時。蒸發去除二氧雜環己烷且在氫氧化鈉溶液與 DCM/異丙醇混合物之間分配殘餘物。蒸發有機相且經矽膠層析(洗脫液：95/5 DCM/MeOH)來純化殘餘物而獲得 0.023 g *N*-[5-({[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-1*H*-吡啶-3-基]苄醯胺((S,2S),(R,2R))。 $(M+H)^+=483$, m.p.(富馬酸鹽)=235°C。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 12.55 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.63-7.44 (m, 3H), 7.39-7.11 (m, 7H), 6.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1.5H), 4.81 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.73-1.14 (m, 6H)。

實例 29： 1-(3-胺基-1*H*-吡啶-5-基)-3-((S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基)脲

實例 29a： 3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-5-硝基-1*H*-吡啶-

1-甲酸第三丁基酯

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使5-硝基-1*H*-吡啶-3-胺(4.00 g, 22.6 mmol)溶於50 mL DCM中。將三乙胺(11.0 mL, 79.2 mmol)、DMAP (1.4 g, 11.3 mmol)及二碳酸二第三丁基酯(17.3 g, 79.2 mmol)依次添加至混合物中。攪拌18小時後，另外添加DCM且用飽和NH₄Cl溶液洗滌所得混合物然後用飽和NaCl溶液來洗滌。用Na₂SO₄乾燥有機相且蒸發去除溶劑後，經矽膠層析(洗脫液：9/1然後4/1庚烷/EtOAc)來純化殘餘物而獲得9.5 g 3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-5-硝基-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯。(M+H)⁺=479

實例 29b：5-胺基-3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在Parr燒瓶中使3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-5-硝基-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(9.5 g, 19.9 mmol)溶於200 mL乙醇中且在N₂下添加5%鈀-炭(0.845 g)。在氫蒙氣下將反應介質攪拌4小時。過濾去除觸媒且蒸發去除乙醇後，回收8.6 g 5-胺基-3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-5-硝基-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯。(M+H)⁺=449

實例 29c：5-({[(S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3,4-二氯苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)-3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯

此化合物係根據實例 3a中所述方法以(0.35 g, 0.79 mmol)及(S)-1-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-(3,4-二氯苯基)甲胺(0.35 g, 1.2 mmol)起始來製備。(M+H)⁺=773

實例 29d： 3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-5-[(*(S)*)-(3,4-二氯苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基] 甲基}胺甲醯基)胺基]-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯

根據實例 3b 之方法以 5-([(*S*)-[(2*S*)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3,4-二氯苯基)-甲基]-胺甲醯基}胺基)-3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.5 g, 0.64 mmol) 起始來製備。 $(M+H)^+=733$

實例 29e： 1-(3-胺基-1*H*-吡啶-5-基)-3-{(*S*)-(3,4-二氯苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基}脒

在配備有磁力攪拌器之圓底燒瓶中使 3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-5-[(*(S)*)-(3,4-二氯苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基}胺甲醯基)胺基]-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.19 g, 0.25 mmol) 溶於二氧雜環己烷 (2.5 mL) 中。然後添加存於二氧雜環己烷中之 4 N HCl 溶液 (2.5 mL, 10 mmol)。在 RT 下將反應混合物攪拌 3 小時且在真空下濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，經 DCM/MeOH/NH₄OH 混合物 (98/2/0.2 至 90/10/1) 稀釋。獲得 0.07 g 油，用存於乙醚中之 0.2 N HCl 溶液將其處理。過濾後，獲得呈二鹽酸鹽形式之 1-(3-胺基-1*H*-吡啶-5-基)-3-{(*S*)-(3,4-二氯苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基}脒。 $(M+H)^+=432$, m.p.=214°C。¹H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 8.95 (s, 1H), 8.80-8.50 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 4H), 4.90 (t, 1H), 1.85-1.20 (m, 6H)。

實例 30： 1-(1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基

甲基]-1,3-二氫咪唑-2-酮((S,2S),(R,2R))

實例 30a：2,2-(二甲氧基乙基)-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]胺((S,2S),(R,2R))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使1-[1-甲基六氫吡啶-2-基]-1-苯甲胺((S,2S),(R,2R)) (0.4 g, 1.96 mmol)溶於6 mL THF中。依次添加2,2-二甲氧基乙醛(0.37 mL, 2.45 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.622 g, 2.94 mmol)。攪拌過夜後，在飽和碳酸氫鈉溶液與DCM之間分配反應介質。回收有機相且將其於矽膠上層析(洗脫液：98/2/0.2 DCM/MeOH/NH₄OH)而獲得0.363 g 2,2-(二甲氧基乙基)[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]胺((S,2S),(R,2R))。(M+H)⁺=293。

實例 30b：5-{3-(2,2-二甲氧基乙基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]脲基}吡啶-1-甲酸第三丁基酯((S,2S),(R,2R))

在0℃下於配備有磁力棒之圓底燒瓶中使2,2-(二甲氧基乙基)-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]胺((S,2S),(R,2R)) (0.2 g, 0.86 mmol)溶於9 mL DCM中。依次添加三乙胺(0.16 mL, 1.11 mmol)及三光氣(0.084 g, 0.28 mmol)。在RT下攪拌3小時後，使反應介質冷卻至0℃且添加5-胺基-3-甲基吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.376 g, 1.29 mmol)。在RT下攪拌過夜後，在100 mL DCM與20 mL飽和NaHCO₃溶液之間分配反應介質。用Na₂SO₄乾燥水相且蒸發後，經矽膠層析(洗脫液：95/5/0.5 DCM/MeOH/NH₄OH)來純化殘餘物而獲得0.48 g 5-{3-(2,2-(二甲氧基乙基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-

2-基)苯基甲基]脲基}吡啶-1-甲酸第三丁基酯((S,2S), (R,2R))。 $(M+H)^+ = 552$ 。

實例 30c：1-(1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]-1,3-二氫咪唑-2-酮((S,2S),(R,2R))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使5-{3-(2,2-(二甲氧基乙基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]-脲基}吡啶-1-甲酸第三丁基酯((S,2S),(R,2R)) (0.36 g, 0.65 mmol)溶液4 mL三氯乙酸中。攪拌過夜後，用飽和碳酸氫鈉溶液中和溶液。用DCM萃取介質並將其蒸發。在矽膠上層析殘餘物(洗脫液：93/7 DCM/MeOH)而獲得0.18 g 1-(1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]-1,3-二氫咪唑-2-酮((S,2S),(R,2R))。 $(M+H)^+ = 388$, m.p.(富馬酸鹽)=231-232°C。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 8.04 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=1.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.66-7.22 (m, 8H), 7.08 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.29 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.73-1.11 (m, 6H)。

實例 31：1-[(S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基]-3-(1*H*-吡啶-5-基)硫脲

在配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之三頸燒瓶中使(S)-1-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基]-1-(3,4-二氯苯基)甲胺(0.10 g, 0.35 mmol)溶於DCM (2.5 mL)中。逐份添加5-異硫氰酸根-1*H*-吡啶(0.06 g, 0.35 mmol)。將混合物攪拌24小時且在真空下濃縮。獲得1-[(S)-[(2S)-1-烯丙基六氫吡啶-

2-基](3,4-二氯苯基)甲基]-3-(-1*H*-吡啶-5-基)硫脲。在配備有磁力攪拌器之三頸燒瓶中使1,3-二甲基巴比妥酸 (0.16 g, 1.0 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (0.04 g, 0.04 mmol)溶於DCM (5 mL)中且將混合物回流15分鐘。然後將其添加至溶於DCM (2.5 mL)中之1-[(*S*)-[(2*S*)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](3,4-二氯苯基)甲基]-3-(-1*H*-吡啶-5-基)硫脲中。將兩滴水添加至反應介質中，將其回流攪拌18小時。冷卻至RT後，在真空下濃縮介質。經矽膠層析來純化殘餘物，經DCM/MeOH/NH₄OH混合物(99.5/0.5/0.05至95/5/0.5)稀釋。獲得0.06 g 1-[(*S*)-(3,4-二氯苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基]-3-(-1*H*-吡啶-5-基)硫脲且用存於乙醇/乙醚混合物中之富馬酸對其實施處理而獲得富馬酸鹽。(M+H)⁺=434, m.p.=145°C。¹H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 8.90 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65-7.20 (m, 5H), 6.55 (s, 2H), 5.45 (d, 1H), 3.25-2.90 (m, 2H), 1.80-1.15 (m, 6H)。

實例 32：3-(-1*H*-吡啶-5-基)-1-甲基-1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

實例 32a：*N*-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]甲醯胺((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使((*S*,2*S*),(*R*,2*R*)) 1-[1-甲基六氫吡啶-2-基]-1-苯甲胺(1.57 g, 7.68 mmol)溶於5 mL DMF中。然後添加甲酸(0.49 mL, 13.06 mmol)且將反應介質在105°C下保持30分鐘。冷卻至RT後，用水稀釋介質，用NaOH中和且用DCM與異丙醇之混合物萃取。蒸發去除

溶劑後，用EtOAc吸收殘餘物且用水洗滌而獲得1.25 g *N*-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]甲醯胺((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。
 $(M+H)^+=233$ 。

實例 32b：甲基-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]胺((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

在0℃下於配備有磁力棒之圓底燒瓶中使*N*-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]甲醯胺((*S*,2*S*),(*R*,2*R*)) (0.4 g, 1.72 mmol)溶於15 mL THF中。添加氫化鋁鈉(0.327 g, 8.61 mmol)且將反應介質回流1小時。使所得混合物冷卻至RT且用NaOH溶液處理介質。用DCM與異丙醇之混合物萃取而獲得0.341 g 甲基-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]胺((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。 $(M+H)^+=219$ 。

實例 32c：5-{3-甲基-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]胺基}吡啶-1-甲酸第三丁基酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

在0℃下於配備有磁力棒之三頸燒瓶中，使5-胺基-3-甲基吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.1 g, 0.43 mmol)溶於6 mL DCM中。依次添加三乙胺(0.05 mL, 0.34 mmol)及三光氣(0.064 g, 0.21 mmol)。在RT下攪拌6小時後，添加溶於3 mL DCM中之甲基-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]胺((*S*,2*S*),(*R*,2*R*)) (0.168 g, 0.77 mmol)。攪拌過夜後，蒸發反應介質且經矽膠層析(洗脫液：97/3 DCM/MeOH)來純化殘餘物而獲得0.18 g 3-甲基-5-({[1-甲基六氫吡啶-2-基](苯基)甲基]胺甲醯基}胺基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。 $(M+H)^+=478$ 。

實例 32d： 3-(1*H*-吡啶-5-基)-1-甲基-1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

在配備有磁力棒之圓底燒瓶中使 3-甲基-5-([1-甲基六氫吡啶-2-基](苯基)甲基)胺甲鹽基}胺基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*)) (0.18 g, 1.88 mmol) 溶於 10 mL MeOH 中且添加甲醇鈉之 0.5 M 甲醇溶液 (5 mL, 2.5 mmol)。攪拌 8 小時後，將反應混合物傾倒入水中且用 DCM 與異丙醇之混合物萃取。蒸發去除溶劑後，經矽膠層析(洗脫液：93/7 DCM/MeOH)來純化殘餘物而獲得 0.03 g 3-(1*H*-吡啶-5-基)-1-甲基-1-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。 $(M+H)^+=378$, m.p.=194°C。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (t, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.45-7.19 (m, 8H), 6.50 (s, 1H), 5.56 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.59-2.73 (m, 含有來自 DMSO 之水), 1.73-1.09 (m, 6H)。

實例 33： 1-(1*H*-吡啶-5-基)-1-甲基-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

實例 33a： 5-胺基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶

在 Parr 燒瓶中使 5-硝基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶 (1.8 g, 6.14 mol) 溶於 15 mL 甲醇中且在 N_2 下添加 10% 鈰-炭 (0.5 g, 0.25 mmol)。在 40 psi 氫下將反應介質攪拌 24 小時。過濾去除觸媒且蒸發去除甲醇後，回收 1.5 g

5-胺基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶。
 $(M+H)^+ = 264$ 。

實例 33b： *N*-[1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-基]甲醯胺

在 0°C 下於配備有磁力棒之三頸燒瓶中將乙酸酐 (1.6 mL, 17.08 mmol) 添加至存於 20 mL THF 中之甲酸溶液 (0.64 mL, 17.08 mmol) 中。攪拌 2 小時後，使反應介質冷卻至 -20°C 且添加溶於 5 mL THF 中之 5-胺基-1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶 (1.5 g, 5.69 mmol)。在 -10 至 -20°C 之間反應 4 小時後，蒸發反應介質且用 NaOH 溶液吸收殘餘物並用 DCM 萃取。用 Na₂SO₄ 乾燥有機相且將其蒸發而獲得 1.22 g *N*-[1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]-甲基}吡啶-5-基]甲醯胺。 $(M+H)^+ = 292$ 。

實例 33c： 甲基-[1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-基]胺

在配備有磁力棒之三頸燒瓶中使 *N*-[1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-基]-甲醯胺 (0.515 g, 1.77 mmol) 溶於 10 mL THF 中且添加存於 THF (8.9 mL, 8.86 mmol) 中之 1 M 氫化鋰鋁。攪拌 2 小時後，水解介質且用 EtOAc 萃取而獲得 0.25 g 甲基-[1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-基]胺。 $(M+H)^+ = 278$ 。

實例 33d： 1-甲基-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-1-(1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-(吡啶-5-基)脲 ((S,2S),(R,2R))

此化合物係根據實例 32c 中所述方法來製備，該方法係始於甲基-[1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}吡啶-5-基]胺(0.25 g, 0.45 mmol)。獲得 0.09 g 1-甲基-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-1-(1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-(吡啶-5-基)脲((S,2S),(R,2R))。(M+H)⁺=508。

實例 33e：1-(1H-吡啶-5-基)-1-甲基-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))

此化合物係根據實例 17g 中所述方法來製備，該方法係始於 1-甲基-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]-1-(1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-(吡啶-5-基)脲((S,2S),(R,2R)) (0.043 g, 0.08 mmol)。獲得 0.014 g 1-(1H-吡啶-5-基)-1-甲基-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))。用存於乙醇中之莫耳過量之富馬酸處理所獲得產物。添加二異丙醚後富馬酸鹽結晶。(M+H)⁺=378, m.p.=205°C。 ¹H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 8.05 (d, J=1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=1 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34-7.10 (m, 7H), 6.51 (s, 2.5H), 6.09 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.59 (t, J=6.2 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.68-1.06 (m, 6H)。

實例 34：(3,5-二氯苯基)[六氫吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯((S,2S),(R,2R))

實例 34a：2-[(3,5-二氯苯基){[(1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-5-基)胺基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯((S,2S),(R,2R))

在4℃下於配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之三頸燒瓶中使2-[(3,5-二氯苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.46 g, 1.3 mmol)溶於DCM (6 mL)中。依次添加三乙胺(0.23 mL, 1.7 mmol)及三光氣(0.11 g, 0.4 mmol)。在RT下將反應介質攪拌6 h。然後添加溶於DCM (3 mL)中之1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-胺(0.5 g, 1.9 mmol)。在RT下將反應介質攪拌18 h。然後將其用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，用Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，其中用7/3庚烷/EtOAc混合物洗脫然後用2/1 庚烷/EtOAc混合物來洗脫。獲得0.4 g 2-[(3,5-二氯苯基){[(1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]-甲基}-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]氧} 甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。(M+H)⁺=649.2

實例 34b： (3,5-二氯苯基)[六氫吡啶-2-基]甲基1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))

在配備有磁力攪拌器且置於氮蒙氣下之圓底燒瓶中使2-[(3,5-二氯苯基){[(1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]氧}-甲基]-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*)) (0.4 g, 0.6 mmol)溶於二氧雜環己烷(5 mL)中。然後添加存於二氧雜環己烷中之4 N HCl溶液(5 mL, 20 mmol)及兩滴水。在RT下將反應混合物攪拌5小時且在真空下濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，經DCM/MeOH/NH₄OH混合物(99/1/0.1至97/3/0.3)稀釋。獲得0.06 g 油，用存於乙醚中之0.2 N HCl溶液對其實施處理。過濾

後，獲得呈鹽酸鹽形式之(3,5-二氯苯基)[六氫吡啶-2-基]甲基1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))。 $(M+H)^+=419.2$, m.p.=220°C(鹽酸鹽)。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 9.91 (s, 1H), 9.05 (m, 1H), 7.95 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 5.67 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.85-1.28 (m, 6H)。

實例 35：(*S*)-(3-氯-5-氟苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

實例 35a：(2*S*)-2-[(*S*)-(3-氯-5-氟苯基){[(1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-基)胺甲鹽基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

此化合物係根據實例 34a 來製備，其中用(2*S*)-2-[(*S*)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)-甲基]-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.25 g, 0.73 mmol)替代2-[(3,5-二氯苯基)-(羥基)-甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。 $(M+H)^+=633.5$ 。

實例 35b：(*S*)-(3-氯-5-氟苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

化合物係根據實例 34b 使用實例 35a 中所製備化合物來製備。

$(M+H)^+=403.2$, m.p.=226°C(鹽酸鹽)。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 9.87 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 7.95 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.53-7.26 (m, 5H), 5.68 (d,

$J=8.2$ Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.83-1.30 (m, 6H)。

**實例 36：(3-氯-5-氟苯基)(1-甲基六氫吡啶-2-基)甲基 1*H*-
吡啶-5-基胺基甲酸酯**

在配備有磁力攪拌器且置於 N_2 下之圓底燒瓶中使實例 35 之胺基甲酸酯(0.12 g, 0.3 mmol)溶於甲醇(2 mL)中。然後依次添加甲醛(0.11 mL, 1.4 mmol)、氰基硼氫化鈉(0.02 g, 0.3 mmol)及乙酸(0.02 mL, 0.3 mmol)。在 RT 下將反應介質攪拌 18 小時然後在真空下將其濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，其中用 DCM/MeOH/ NH_4OH 混合物(98/2/0.2 及隨後為 96/4/0.4)洗脫。獲得 0.08 g 油，用存於乙醚中之 0.2 N HCl 溶液對其實施處理。過濾後，獲得呈鹽酸鹽形式之(3-氯-5-氟苯基)(1-甲基六氫吡啶-2-基)甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯。 $(M+H)^+=415.15$, m.p.=172°C (鹽酸鹽)。 1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 12.94 (s, 0.8H), 10.18-9.76 (m, 1.5H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55-7.27 (m, 5H), 6.20-5.73 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.98-1.02 (m, 6H)。實例 37：(R)-(3,4-二氯苯基)[(2R)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

實例 37a：(2R)-2-[(R)-(3,5-二氯苯基){[(1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-基)胺甲鹽基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據實例 34a 以 (2R)-2-[(3,4-二氯苯基)-(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸酯起始來製備。 $(M+H)^+=649.7$

實例 37b : (R)-(3,4-二氯苯基)[(2R)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

The compound is prepared according to Ex. 化合物係根據實例 34b 以 ((2R)-2-[(R)-(3,5-二氯苯基){[(1-{[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯起始來製備。 $(M+H)^+=419.45$, m.p.=210°C (鹽酸鹽)。 ^1H NMR (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) 9.87 (s, 1H), 9.03 (m, 2H), 7.95 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 5.67 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.82-1.28 (m, 6H)。

實例 38 : (S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯及 (R)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯。

實例 38a : (2S)-2-[(S)-(3,4-二氯苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯及 (2S)-2-[(R)-(3,4-二氯苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]-氧}-甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

向配備有磁力攪拌器且置於 N_2 下之三頸燒瓶中引入溶於乙腈 (30 mL) 中之 (2S)-2-[(3,4-二氯苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (1.9 g, 5.2 mmol)。然後添加 $\text{N,N}'$ -胺基甲酸琥珀醯亞胺酯 (2.05 g, 8 mmol) 及三乙胺 (2.19 mL, 15.6 mmol) 且在 RT 下將反應介質攪拌 4 小時。藉由在 RP 下

蒸發來濃縮反應介質後，用飽和碳酸氫鈉水溶液吸收由此獲得之殘餘物且用 EtOAc (3×30 mL) 吸收水相。用 NaCl 水溶液洗滌有機相，用 MgSO₄ 乾燥且藉由在 RP 下蒸發將其濃縮。在 DCM (15 mL) 中稀釋所獲得殘餘物。然後將此溶液逐滴添加至預先製備且置於單頸燒瓶中之 5-胺基-N-第三丁氧基羰基-1*H*-吡啶 (1.45 g, 6.2 mmol)、DCM (40 mL) 及三乙胺 (1.1 mL, 7.8 mmol) 之溶液中。在 RT 下將反應介質攪拌過夜。然後添加 40 mL DCM 及 30 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液。藉由沈降分離各相後，用 NaCl 水溶液洗滌有機相，用 MgSO₄ 乾燥，過濾且藉由在 RP 下蒸發來濃縮。經矽膠層析來純化殘餘物，其中用 3/1 環己烷/EtOAc 混合物洗脫。由此獲得呈無色漆形式之 (2*S*)-2-[(*S*)-(3,4-二氯苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.215 g) 且獲得呈白色發泡體形式之 (2*S*)-2-[(*R*)-(3,4-二氯苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.434 g)。(*M*-H)⁺=617。

實例 38b：(*S*)-(3,4-二氯苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

向配備有磁力攪拌器之圓底燒瓶中引入 (2*S*)-2-[(*S*)-(3,4-二氯苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.269 g) 及存於二氯雜環己烷中之 4 N HCl 溶液 (4 mL, 15.9 mmol)。在 RT 下將反應混合物攪拌過夜然後藉由在 RP 下蒸發來濃縮。用二異

丙醚(10 mL)吸收由此獲得之殘餘物且經由燒結漏斗過濾所得固體，用二異丙醚(2×5 mL)洗滌並在RP下乾燥。由此獲得0.169 g呈鹽酸鹽形式之(S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯。(M-H)⁺=419, m.p.=194°C(鹽酸鹽)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ\text{C}}=+46.5^\circ\pm 1.0$ (MeOH) ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm)自1.35至1.82 (m, 6H); 2.91 (m, 1H); 自3.25至3.75 (局部遮蔽 m, 2H); 5.70 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.37 (dd, J=2.0及9.0 Hz, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.74 (m, 2H); 7.83 (寬峰 s, 1H); 7.99 (s, 1H); 自8.92至9.20 (m, 2H); 9.92 (寬峰 s, 1H)。

實例 38c: (R)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

化合物係根據實例38b以(2S)-2-[(R)-(3,4-二氯苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸酯起始來製備。(M-H)⁺=419, m.p.=264°C(鹽酸鹽)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ\text{C}}=-4.0^\circ\pm 0.6$ (MeOH)。¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm)自1.30至1.82 (m, 6H); 2.91 (m, 1H); 自3.25至3.75 (局部遮蔽 m, 2H); 6.06 (d, J=4.0 Hz, 1H); 7.41 (dd, J=2.0及8.5 Hz, 2H); 7.50 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.68 (寬峰 s, 1H); 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.89 (寬峰 s, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.80 (m, 1H); 9.20 (m, 1H); 10.05 (寬峰 s, 1H)。

實例 39: (S)-(3-氯-5-氯苯基)[(2R)-六氫吡啶-2-基]甲基1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯及(R)-(3-氯-5-氯苯基)[(2R)-六氫

吡啶-2-基]甲基1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

實例 39a：(2*R*)-2-[(*S*)-(3-氯-5-氟苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)-胺甲酯基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據實例 38a 中所述以 (2*R*)-2-[(*S*)-(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.6 g, 1.74 mmol) 起始來獲得。 $(M-H)^+ = 601$

實例 39b：(2*R*)-2-[(*R*)-(3-氯-5-氟苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲酯基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

根據實例 38a 中所述以 (2*R*)-2-[(*R*)-(3-氯-5-氟苯基)-(羥基)-甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.6 g, 1.74 mmol) 起始來獲得。 $(M-H)^+ = 601$

實例 39c：(*S*)-(3-氯-5-氟苯基)[(2*R*)-六氫吡啶-2-基]甲基1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

化合物係根據實例 38b 中所述以實例 39a 中所製備 (2*R*)-2-[(*S*)-(3-氯-5-氟苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲酯基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.5 g, 0.83 mmol) 起始來獲得。 $(M-H)^+ = 403$, m.p. 約 240°C (鹽酸鹽), $[\alpha]_D^{20} = -8.0^\circ \pm 0.6$ (MeOH) 1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 自 1.30 至 1.82 (m, 6H); 2.92 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 3.63 (m, 1H); 6.09 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H); 7.27 (寬峰 d, $J = 9.0$ Hz, 1H); 7.37 (寬峰 s, 1H); 7.42 (dd, $J = 2.0$ 及 8.5 Hz, 1H); 7.48 (局部遮蔽 m, 1H); 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz,

1H); 7.89 (寬峰 s, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.80 (m, 1H); 9.23 (m, 1H); 10.05 (寬峰 s, 1H); 13.0 (寬峰 m, 1H)。

實例 39d: (R)-(3-氯-5-氟苯基)[(2R)-六氫吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯

化合物係根據實例 38b 以實例 39b 中所製備 (2R)-2-[(R)-(3-氯-5-氟苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1H-吡啶-5-基)胺基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.144 g, 0.238 mmol) 起始來獲得。 $(M-H)^+=403$, m.p. 約 200°C (鹽酸鹽), $[\alpha]_D^{20^\circ} = -57.7^\circ \pm 1.0$ (MeOH) 1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 自 1.36 至 1.85 (m, 6H); 2.90 (m, 1H); 自 3.20 至 3.73 (局部遮蔽 m, 2H); 5.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.42 (寬峰 s, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.84 (寬峰 s, 1H); 8.00 (s, 1H); 自 8.80 至 9.10 (m, 2H); 9.86 (寬峰 s, 1H); 12.8 (寬峰 m, 1H)。

實例 40: (R)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯

實例 40a: (2S)-2-[(R)-(3-氯-5-氟苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1H-吡啶-5-基)-胺基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

根據實例 38a 中所述以 (2S)-2-[(R)-(3-氯-5-氟苯基)-(羥基)-甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.2 g, 0.58 mmol) 起始來獲得。 $(M-H)^+=601$.

實例 40b: (R)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯

化合物係根據實例38b中所述以實例40a中所製備(2S)-2-[(R)-(3-氯-5-氟苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲鹽基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.130 g, 0.215 mmol)起始來獲得。 $(M-H)^+ = 403$, m.p. 約 220°C (鹽酸鹽), $[\alpha]_D^{20} = +14.0^\circ$ (MeOH)。 1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 自 1.30 至 1.85 (m, 6H); 2.93 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 6.09 (d, $J=4.0$ Hz, 1H); 7.27 (寬峰 d, $J=9.0$ Hz, 1H); 7.35 (寬峰 s, 1H); 7.42 (dd, $J=1.5$ and 8.5 Hz, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.90 (寬峰 s, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.71 (m, 1H); 9.15 (m, 1H); 10.05 (寬峰 s, 1H); 13.0 (寬峰 m, 1H)。

實例 41：3-{[(1*H*-吡啶-5-基胺甲鹽基)氧][(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基}苯甲酸乙酯

實例 41a：5-[(3-[(2S)-1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-2-基][3(乙氧羰基)苯基]甲氧基}-羰基)胺基]-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯

向配備有磁力攪拌器之單頸燒瓶中引入溶於乙腈(85 mL)中之(2S)-2-{[3-(乙氧羰基)苯基](羥基)甲基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(4.7 g, 12.8 mmol)以及N,N'-二琥珀鹽亞胺基碳酸酯(13.1 g, 51 mmol)。然後添加三乙胺(8.95 mL, 64 mmol)且將反應介質攪拌4小時在20°C左右之溫度下。將反應介質濃縮至乾燥，用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)吸收蒸發殘餘物且用EtOAc(每次40 mL)萃取兩次。藉由經由燒結漏斗過濾有機相來去除持續性不溶物質。用MgSO₄

乾燥濾液，將其過濾且在RP下濃縮至乾燥而獲得經活化中間體。向配備有磁力攪拌器之第二單頸燒瓶中引入存於DCM (125 mL)中之5-胺基-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(3 g, 12.8 mmol)及三乙胺(2.7 mL, 19.1 mmol)。在約10分鐘內將溶於DCM (40 mL)中之經活化中間體傾倒入此溶液中。在20℃左右將反應介質攪拌16小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液(80 mL)水解介質，藉由沈降分離各相且用DCM (30 mL)再萃取水相。用MgSO₄乾燥經合併有機萃取物，將其過濾且在RP下濃縮至乾燥。在420 g粒徑為15-40 μm且含於直徑5 cm管柱中之矽膠60上層析所分離石榴紅色油，其中在0.6巴氬之超壓下用7/3v/v環己烷/EtOAc混合物洗脫。蒸發部分獲得呈白色發泡體形式之1.53 g 5-[(2S)-1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-2-基][3-(乙氧羰基)苯基]-甲氧基}羰基)胺基]-1H-吡啶-1-甲酸第三丁基酯。(M-H)⁺=621。 ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 70%-30%同分異構體混合物，δ (ppm)自0.98至2.00 (m, 27H); 2.98 (m, 1H); 3.90 (寬峰m, 1H); 4.33 (q, J=7.5 Hz, 2H); 4.50 (寬峰m, 1H); 6.09 (d, J=10.0 Hz, 0.7H); 6.23 (寬峰d, J=9.0 Hz, 0.3H); 7.50 (t, J=7.5 Hz, 0.7H); 7.58 (m, 1.3H); 7.68 (寬峰d, J=7.5 Hz, 0.7H); 7.75 (寬峰d, J=7.5 Hz, 0.3H); 自7.85至8.00 (m, 3H); 8.04 (寬峰s, 0.7H); 8.08 (寬峰s, 0.3H); 8.32 (s, 0.7H); 8.34 (s, 0.3H); 9.82 (寬峰m, 0.3H); 10.1 (s, 0.7H)。

實例 41b： 3-[(1H-吡啶-5-基胺甲醯基)氧][(2S)-六氫吡啶-

2-基]甲基}苯甲酸乙酯

化合物係根據實例 38b 中所述以實例 41a 中所製備 5-[[[(2S)-1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-2-基][3-(乙氧羰基)苯基]甲氧基}羰基)胺基]-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯起始來獲得，且其中攪拌 4 小時而非過夜。 $(M-H)^+=423$, m.p. 約 174°C (鹽酸鹽)。 1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 自 1.20 至 1.80 (m, 9H); 2.96 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 4.35 (q, $J=7.5$ Hz, 2H); 5.74 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); 7.38 (dd, $J=2.5$ 及 8.5 Hz, 1H); 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 7.62 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.72 (寬峰 d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.83 (寬峰 s, 1H); 自 7.94 至 8.05 (m, 3H); 9.13 (寬峰 m, 2H); 9.92 (寬峰 s, 1H); 13.1 (寬峰 m, 1H)。

實例 42: {3-[(4-第三丁基苯基)胺甲醯基]苯基}[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

實例 42a: (2S)-2-{[(1*H*-吡啶-5-基胺甲醯基)氧][3-(甲氧基羰基)苯基]甲基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

向配備有磁力攪拌器之單頸燒瓶中引入實例 41a 中製備之 5-[[[(2S)-1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-2-基][3-(乙氧羰基)苯基]甲氧基}羰基)胺基]-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (1.52 g, 2.4 mmol) 及單水氫氧化鋰 (151 mg, 3.6 mmol)、甲醇 (25 mL) 及 THF (25 mL)。在 20°C 左右將反應介質攪拌 64 小時，其後在 RP 下將其濃縮至乾燥。用蒸餾水 (30 mL) 吸收蒸發殘餘物且用 1 N HCl (3.6 mL) 將整體 pH 調節至 5 左右。凝結所出現固體且藉由過濾來分離，用 3×15 mL 蒸餾

水洗滌且在RP下乾燥。由此獲得1.14 g呈白色固體形式之(2*S*)-2-{[(1*H*-吡啶-5-基胺甲醯基)氧][3-(甲氧基羰基)苯基]甲基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。 $(M+H)^+=508$ 。 1H NMR (DMSO, 400 MHz): 70%-30%同分異構體混合物, δ (ppm) 自 1.05 至 2.00 (m, 15H); 2.98 (m, 1H); 3.86 (s, 2.1H); 3.87 (寬峰 m, 1H); 3.88 (s, 0.9H); 4.48 (寬峰 m, 1H); 6.08 (d, $J=10.0$ Hz, 0.7H); 6.21 (寬峰 d, $J=9.0$ Hz, 0.3H); 自 7.30 至 8.10 (m, 8H); 9.50 (寬峰 m, 0.3H); 9.82 (寬峰 m, 0.7H); 12.9 (寬峰 m, 1H)。

實例 42b : 3-{[(2*S*)-1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-2-基][(1*H*-吡啶-5-基胺甲醯基)氧]甲基}苯甲酸

向配備有磁力攪拌器之單頸燒瓶中引入(2*S*)-2-{[(1*H*-吡啶-5-基胺甲醯基)氧][3-(甲氧基羰基)苯基]甲基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.14 g, 2.24 mmol)及單水氫氧化鋰(293 mg, 6.9 mmol)、甲醇(5 mL)、THF (5 mL)、及水(5 mL)。在約20℃下將混合物攪拌16小時, 其後在RP下將其濃縮至乾燥且用蒸餾水(30 mL)吸收殘餘物, 然後用1 N HCl (6.9 mL)將其pH調節至4-5左右。然後藉由過濾分離所形成沈澱物, 用蒸餾水洗滌(直至洗滌用水為中性), 實施抽吸過濾且在RP下乾燥而獲得1.14 g呈白色固體形式之3-{[(2*S*)-1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-2-基][(1*H*-吡啶-5-基胺甲醯基)氧]甲基}苯甲酸。 $(M+H)^+=495$, m.p. 約178℃。 1H NMR (DMSO, 400 MHz): 70%-30%同分異構體混合物: 自 1.00 至 2.00 (m, 15H); 2.98 (m, 1H); 3.90 (寬峰 m, 1H); 4.47 (寬

峰 m, 1H); 6.07 (d, $J=10.0$ Hz, 0.7H); 6.20 (寬峰 d, $J=9.0$ Hz, 0.3H); 自 7.30 至 7.67 (m, 4H); 自 7.80 至 8.10 (m, 4H); 9.52 (寬峰 m, 0.3H); 9.80 (寬峰 m, 0.7H); 12.9 (寬峰 m, 1H)。

實例 42c： (2S)-2-({3-[(4-第三丁基苯基)胺甲醯基]苯基}[(1*H*-吡啶-5-基胺甲醯基)氧]-甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

向配備有磁力攪拌器之單頸燒瓶中依次引入 3-{[(2S)-1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-2-基}[(1*H*-吡啶-5-基胺甲醯基)氧]甲基}苯甲酸酯 (580 mg, 1.17 mmol)、二甲基甲醯胺 (25 mL)、4-第三丁基苯胺 (187 μ L, 1.17 mmol)、羥基苯并三唑一水合物 (174 mg, 1.28 mmol) 及 *N*-甲基嗎啉 (326 μ L, 2.56 mmol)。在約 20°C 下將黃色溶液攪拌 10 分鐘，然後添加 1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]碳二亞胺鹽酸鹽 (247 mg, 1.28 mmol) 且在約 20°C 下將反應介質攪拌 16 小時。在 RP 下濃縮至乾燥後，用蒸餾水 (30 mL) 與 EtOAc (20 mL) 之混合物吸收殘餘物。分離後，將水相用 EtOAc (每次 15 mL) 萃取兩次。用蒸餾水 (20 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (15 mL) 洗滌，經合併有機萃取物然後用飽和 NaCl 水溶液 (15 mL) 洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾且在 RP 下濃縮至乾燥。在 45 g 粒徑為 15-40 μm 且含於直徑 2 cm 管柱中之矽膠 60 上層析所分離殘餘物，其中在 0.6 巴氫之正壓下用 3/2 v/v EtOAc/環己烷混合物洗脫。蒸發部分獲得 518 mg 呈白色發泡體形式之 (2S)-2-({3-[(4-第三丁基苯基)胺甲醯基]苯基}[(1*H*-吡啶-5-基胺

甲醯基)氧]甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。 $(M+H)^+=626$ 。 1H NMR (DMSO, 400 MHz): 70%-30%同分異構體混合物, δ (ppm)自 1.05至 2.00 (m, 24H); 2.99 (m, 1H); 3.90 (寬峰 m, 1H); 4.50 (寬峰 m, 0.7H); 4.70 (寬峰 m, 0.3H); 6.10 (d, $J=10.0$ Hz, 0.7H); 6.24 (寬峰 d, $J=9.0$ Hz, 0.3H); 自 7.30至 7.70 (m, 4H); 7.38 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 7.68 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 自 7.80至 8.10 (m, 4H); 9.58 (寬峰 m, 0.3H); 9.82 (寬峰 m, 0.7H); 10.15 (寬峰 s, 0.7H); 10.25 (寬峰 s, 0.3H); 12.95 (寬峰 m, 1H)。

實例 42d: {3-[(4-第三丁基苯基)胺甲醯基]苯基}[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

向配備有磁力攪拌器之單頸燒瓶中引入(2S)-2-({3-[(4-第三丁基苯基)胺甲醯基]苯基}[(1*H*-吡啶-5-基胺基甲醯基)氧]甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(500 mg, 0.8 mmol)及溶於二氧雜環己烷中之 4 M 鹽酸(7.2 mL, 28.8 mmol)。在約 20°C 下攪拌 5 小時後, 在 RP 下將反應介質濃縮至乾燥且使固體殘餘物吸收於並懸浮於異丙醚(15 mL)中。藉由過濾分離出固體, 用異丙醚洗滌, 實施抽吸過濾且在 RP 下乾燥。由此獲得 515 mg 呈奶油色固體形式之 {3-[(4-第三丁基苯基)胺甲醯基]苯基}[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯。 $(M+H)^+=526$, m.p. 約 214°C (鹽酸鹽)。 1H NMR (DMSO, 400 MHz): 70%-30%同分異構體混合物, δ (ppm)自 1.20至 1.85 (m, 15H); 2.99 (m, 1H); 自 3.25至 3.80 (局部遮蔽 m, 2H); 5.78 (d, $J=10.0$ Hz, 0.3H); 6.16 (寬峰

s, 0.7H); 自 7.35 至 7.68 (m, 4H); 7.37 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 7.70 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 7.87 (寬峰 s, 0.3H); 7.91 (寬峰 s, 0.7H); 自 7.93 至 8.08 (m, 3H); 自 8.63 至 9.25 (m, 2H); 9.91 (寬峰 s, 0.3H); 10.1 (寬峰 s, 0.7H); 10.4 (s, 0.3H); 10.45 (s, 0.7H); 13.0 (寬峰 m, 1H)。

實例 43：[3-(苯胺基羰基)苯基][(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

實例 43a：(2*S*)-2-{[3-(苯胺基羰基)苯基][(1*H*-吡啶-5-基胺基甲酯基)氧]-甲基}-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

向配備有磁力攪拌器之單頸燒瓶中依次引入 3-{[(2*S*)-1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-2-基][(1*H*-吡啶-5-基胺基甲酯基)氧]甲基}苯甲酸 (300 mg, 0.6 mmol)、二甲基甲酯胺 (15 mL)、苯胺 (56 μ L, 0.6 mmol)、羥基苯并三唑一水合物 (89 mg, 0.66 mmol) 及 *N*-甲基嗎啉 (168 μ L, 1.32 mmol)。在約 20°C 下將黃色溶液攪拌 10 分鐘，然後添加 1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]碳二亞胺鹽酸鹽 (127 mg, 0.66 mmol) 且在約 20°C 下將反應介質攪拌 16 小時。在 RP 下濃縮至乾燥後，用蒸餾水 (30 mL) 與 EtOAc (20 mL) 之混合物吸收殘餘物。分離後，將水相用 EtOAc (每次 15 mL) 萃取兩次。用蒸餾水 (20 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (15 mL) 洗滌經合併有機萃取物然後用飽和 NaCl 水溶液 (15 mL) 洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾且在 RP 下濃縮至乾燥。在 30 g 粒徑為 15-40 μ m 且含於直徑 2 cm 管柱中之矽膠 60 上層析所分離殘餘物，其中在 0.6 巴氫之正壓下用 1/1v/v 環己烷/EtOAc 混合物洗脫。蒸

發部分獲得 226 mg 呈無色漆形式之 (2*S*)-2-{[3-(苯胺基羰基)苯基][(1*H*-吡啶-5-基胺甲醯基)氧]甲基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。 $(M+H)^+=570$ 。 1H NMR (DMSO, 400 MHz): 70%-30% 同分異構體混合物, δ (ppm) 自 1.10 至 2.00 (m, 15H); 2.99 (m, 1H); 3.90 (寬峰 m, 1H); 4.50 (寬峰 m, 1H); 6.10 (d, $J=10.0$ Hz, 0.7H); 6.23 (寬峰 d, $J=9.0$ Hz, 0.3H); 7.11 (m, 1H); 自 7.30 至 8.10 (m, 12H); 9.50 (寬峰 m, 0.3H); 9.80 (寬峰 m, 0.7H); 10.2 (寬峰 s, 0.7H); 10.3 (寬峰 s, 0.3H); 12.9 (寬峰 m, 1H)。

實例 43b: [3-(苯胺基羰基)苯基][(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

向配備有磁力攪拌器之單頸燒瓶中引入 (2*S*)-2-{[3-(苯胺基羰基)苯基][(1*H*-吡啶-5-基胺甲醯基)氧]甲基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (345 mg, 0.6 mmol) 及溶於二氧雜環己烷中之 4 M 鹽酸 (5.5 mL, 21.8 mmol)。在約 20°C 下攪拌 5 小時後，在 RP 下將混合物濃縮至乾燥且使固體殘餘物吸收於並懸浮於異丙醚 (15 mL) 中。藉由過濾分離出固體，用異丙醚洗滌，實施抽吸過濾且在 RP 下乾燥。由此獲得 340 mg 呈奶油色固體形式之 [3-(苯胺基羰基)苯基][(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯。 $(M+H)^+=470$, m.p. 約 150°C (鹽酸鹽)。 1H NMR (DMSO, 400 MHz): 70%-30% 同分異構體混合物, δ (ppm) 自 1.20 至 1.85 (m, 6H); 3.00 (m, 1H); 自 3.30 至 4.35 (局部遮蔽 m, 2H); 5.78 (d, $J=10.0$ Hz, 0.3H); 6.16 (寬峰 s, 0.7H); 7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 自

7.33 至 7.69 (m, 4H) ; 7.37 (t, $J=7.5$ Hz, 2H) ; 7.80 (d, $J=7.5$ Hz, 2H) ; 7.89 (寬峰 s, 0.3H) ; 7.91 (寬峰 s, 0.7H) ; 自 7.93 至 8.08 (m, 3H) ; 自 8.60 至 9.30 (m, 2H) ; 9.92 (寬峰 s, 0.3H) ; 10.1 (寬峰 s, 0.7H) ; 10.4 (s, 0.3H) ; 10.45 (s, 0.7H) ; 13.0 (寬峰 m, 1H) 。

實例 44 : (S)-(3-三氟甲基苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

實例 44a : (2S)-2-[(S)-(3-三氟甲基苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

化合物係根據實例 38a 中所述以 (2S)-2-[(S)-(3-三氟甲基苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (2 g, 5.56 mmol) 起始來獲得。 $(M+H)^+=619$ 。

實例 44b : (S)-(3-三氟甲基苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

化合物係根據實例 38b 中所述以實例 44a 中製備之 (2S)-2-[(S)-(3-三氟甲基苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-yl)胺甲醯基]氧}甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (1.2 g, 1.94 mmol) 起始來製備。 $(M+H)^+=419$, m.p. 約 190°C (鹽酸鹽)。 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.28-1.55 (m, 3H) 1.58-1.81 (m, 3H) 2.94 (m, 1H) 3.34 (m, 1H) 3.61 (局部遮蔽 m, 1H) 5.77 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 7.37 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H) 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 7.71 (t, $J=7.6$ Hz, 1H) 7.75-7.86 (m, 4H) 7.98 (s, 1H) 9.01- 9.39 (寬峰 m, 2H) 9.99 (寬

峰 s, 1H) 12.99 (寬峰 m, 1 H)。

實例 45：(S)-(3-碘苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

實例 45a：(2S)-2-[(S)-(3-碘苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]-氧} 甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

化合物係根據實例 38a 中所述以 (2S)-2-[(S)-(3-碘苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.85 g, 2.04 mmol) 起始來獲得。 $(M+H)^+=677$ 。

實例 45b：(S)-(3-碘苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基 1*H*-吡啶-5-基胺基甲酸酯

化合物係根據實例 38b 中所述以實例 45a 所製備 (2S)-2-[(S)-(3-碘苯基){[(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-5-基)胺甲醯基]氧} 甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.57 g, 0.84 mmol) 起始來獲得。 $(M+H)^+=477$, m.p. 約 126°C (鹽酸鹽), $[\alpha]_D^{20^\circ}=+54.2^\circ+0.9$ (MeOH)。 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 0.97-1.33 (m, 4H) 1.48 (m, 1H) 1.69 (m, 1H) 2.26 (寬峰 m, 1H) 2.47 (局部遮蔽 m, 1H) 2.78 (m, 1H) 2.99 (m, 1H) 5.35 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.18 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.34 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H) 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 9.72 (寬峰 s, 1H) 12.91 (寬峰 s, 1 H)。

實例 46：(S)-(3-溴苯基[(2S)-六氫吡啶基]甲基 1*H*-吡啶基

胺基甲酸酯

實例 46a：(S)-2-[(S)-(3-溴苯基)-(1*H*-吡啶-5-基胺甲鹽基氧)-甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據實例 38a 以 (S)-2-[(S)-(3-溴苯基)羥甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.34 g, 0.92 mmol) 起始來製備。 $(M+H)^+=629$ 。

實例 46b：(S)-(3-溴苯基[(2*S*)-六氫吡啶基]甲基 1*H*-吡啶基胺基甲酸酯

化合物係根據實例 38b 以 (S)-2-[(S)-(3-溴苯基)-(1*H*-吡啶-5-基胺甲鹽基氧)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.248 g, 0.39 mmol) 起始來製備。 $(M+H)^+=429$, m.p. 約 182°C (鹽酸鹽), $[\alpha]_D^{20} = +77.7^\circ \pm 1.4$ (MeOH)。¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.29-1.48 (m, 3H) 1.56-1.80 (m, 3H) 2.91 (m, 1H) 3.33 (m, 1H) 3.60 (局部遮蔽 m, 1H) 5.68 (d, $J=9.2$ Hz, 1H) 7.37 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H) 7.40-7.50 (m, 3H) 7.63 (dt, $J=7.4, 1.5$ Hz, 1H) 7.67 (寬峰 s, 1H) 7.85 (寬峰 s, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.81-9.12 (寬峰 m, 2H) 9.86 (寬峰 s, 1H) 12.94 (寬峰 m, 1H)。

實例 47：(S)-(3-環己基胺甲鹽基苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基(1*H*-吡啶-5-基)胺基甲酸酯

實例 47a：(S)-2-[(S)-(3-環己基胺甲鹽基苯基)(1*H*-吡啶-5-基胺甲鹽基氧)-甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據實例 44a 以 3-{[(2*S*)-1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶基]-[(1*H*-吡啶-5-基胺甲鹽基)氧]甲基}苯甲酸 (0.3 g,

0.6 mmol)及環己胺(70 μ L, 0.6 mmol)起始來製備。獲得呈白色固體形式之(S)-2-[(S)-(3-環己基胺甲醯基-苯基)-(1*H*-吡啶-5-基胺甲醯基氧)甲基]-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(310 mg)。 $(M+H)^+=576$

實例 47b：(S)-(3-環己基胺甲醯基苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基(1*H*-吡啶-5-基)胺基甲酸酯

化合物係根據實例 44b 以(S)-2-[(S)-(3-環己基胺甲醯基-苯基)-(1*H*-吡啶-5-基胺甲醯基氧)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.31 g, 0.54 mmol)起始來製備。由此獲得呈鹽酸鹽形式之(S)-(3-環己基胺甲醯基苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基(1*H*-吡啶-5-基)胺基甲酸酯(304 mg)。 $(M+H)^+=476$ ； ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.13 (td, $J=12.0, 8.8$ Hz, 1H) 1.22-1.52 (m, 7H) 1.56-1.89 (m, 8H) 2.95 (m, 1H) 3.35 (m, 1H) 3.47-3.83 (局部遮蔽 m, 2H) 5.70 (d, $J=9.1$ Hz, 1H) 7.37 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H) 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 7.52 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 7.57 (寬峰 d, $J=7.6$ Hz, 1H) 7.84 (寬峰 s, 1H) 7.89 (dt, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H) 7.93 (寬峰 s, 1H) 7.97 (s, 1H) 8.33 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 9.00-9.18 (寬峰 m, 2H) 9.92 (寬峰 s, 1H) 12.73 (寬峰 m, 1H)。

實例 48：(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-(S)-(3,4-二氟苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯

實例 48a：7-氟-5-硝基-1*H*-吡啶

在配備有磁力棒之三頸燒瓶中使 7-氟-1*H*-吡啶(5.15 g,

37.8 mmol)溶於50 mL濃硫酸中且使混合物冷卻至約0℃。逐份添加硝酸鉀(3.95 g, 39 mmol)。在0℃下攪拌4小時後，將混合物傾倒至600 g冰上。升溫至RT後，過濾由此獲得之沈澱物且用水洗滌。然後用碳酸氫鈉水溶液吸收所分離固體並用EtOAc萃取(3×100 mL)。用水洗滌有機相，用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由在氫壓力下於矽膠上層析(洗脫液：80/20 EtOAc/環己烷)來純化蒸發殘餘物而獲得1 g 7-氟-5-硝基-1*H*-吡啶。(M+H)⁺=182。

實例 48b：5-胺基-7-氟-1*H*-吡啶

在400 mg Pd-炭(10%)及80 mL甲醇存在下將7-氟-5-硝基-1*H*-吡啶(1 g, 5.5 mmol)引入Parr燒瓶中。將混合物置於1巴H₂之壓力及25℃下直至達到氫之理論消耗率。然後藉由經由Clarcel床過濾反應介質來去除觸媒，且用甲醇沖洗。將濾液濃縮至乾燥而獲得800 mg呈暗紅色油形式之5-胺基-7-氟-1*H*-吡啶，其係未經進一步純化即加以使用。(M+H)⁺=152。

實例 48c：5-胺基-7-氟吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據實例18b以5-胺基-7-氟-1*H*-吡啶(800 mg, 5.2 mmol)起始來製備。(M+H)⁺=252。

實例 48d：(S)-2-[(S)-(3,4-二氯苯基)(7-氟-1*H*-吡啶-5-基胺甲鹽基氧)-甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據實例38a以5-胺基-7-氟吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.12 g, 0.48 mmol)及(2*S*)-2-[(3,4-二氯苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(215 mg, 0.6 mmol)起始來

製備。 $(M+H)^+=537$ 。

實例 48e：(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-(S)-(3,4-二氯苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯

向配備有磁力攪拌器之圓底燒瓶中引入(S)-2-[(S)-(3,4-二氯苯基)(7-氟-1*H*-吡啶-5-基胺甲鹽基氧)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(16 mg, 0.03 mmol)，以及存於乙醚中之1 M HCl溶液(100 μ L, 0.11 mmol)及二氧雜環己烷(1 mL)。在RT下將混合物攪拌過夜然後在RP下藉由蒸發來濃縮。用乙醚吸收由此分離之殘餘物(3 $\times$ 3 mL)，其中在每次吸收中去除上清液。然後在通風櫥中乾燥所獲得固體。由此獲得呈鹽酸鹽形式之(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-(S)-(3,4-二氯苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯。 $(M+H)^+=437$ 。 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.37-1.48 (m, 3H) 1.53-1.82 (m, 3H) 2.92 (m, 1H) 3.33 (m, 1H) 3.68 (m, 1H) 5.73 (d, $J=9.1$ Hz, 1H) 7.31 (dd, $J=12.3, 1.0$ Hz, 1H) 7.45 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H) 7.65 (d, $J=1.0$ Hz, 1H) 7.72-7.78 (m, 2H) 8.12 (d, $J=3.4$ Hz, 1H) 8.76-9.04 (寬峰 m, 2H) 9.99 (寬峰 s, 1H) 13.60 (寬峰 m, 1 H)。

實例 49：(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-(S)-(3-氯-5-氟苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯

實例 49a：(S)-2-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)(7-氟-1*H*-吡啶-5-基胺甲鹽基氧)-甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

根據實例 38a 以實例 48b 中所製備 5-胺基-7-氟-1*H*-吡啶(0.45 g, 2 mmol)及(2*S*)-2-[(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六

氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.89g, 2 mmol)起始來製備。

$(M-H)^- = 519$

實例 49b：(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-(S)-(3-氟-5-氟苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯

化合物係根據實例 48b 以 (S)-2-[(S)-(3-氟-5-氟苯基)-(7-氟-1*H*-吡啶-5-基胺基甲氧基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.22 g, 0.42 mmol)起始來製備。由此獲得呈鹽酸鹽形式之(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-(S)-(3-氟-5-氟苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯。 $(M+H)^+ = 421$ 。 1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.38-1.52 (m, 3H) 1.56-1.81 (m, 3H) 2.91 (m, 1H) 3.33 (m, 1H) 3.68 (局部遮蔽 m, 1H) 5.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.26-7.37 (m, 2H) 7.42 (寬峰 s, 1H) 7.51 (dt, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1H) 7.66 (d, $J=1.3$ Hz, 1H) 8.12 (d, $J=3.4$ Hz, 1H) 8.78-9.31 (寬峰 m, 2H) 10.10 (s, 1H) 14.29 (寬峰 m, 1 H)。

實例 50：(6-氟-1*H*-吡啶-5-基)-(S)-(3-氟-5-氟苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯

實例 50a：5-胺基-6-氟-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯

化合物係根據實例 18b 以 5-胺基-7-氟-1*H*-吡啶起始來製備(如 A. Takami 等人, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2004, 12(9), 2115-2137 中所述來製備)。 $(M+H)^+ = 252$

實例 50b：(S)-2-[(S)-(3-氟-5-氟苯基)-(6-氟-1*H*-吡啶-5-基胺基甲氧基)-甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

根據實例 38a 以 5-胺基-6-氟-1*H*-吡啶-1-甲酸酯(0.73 g,

2.9 mmol)及(2S)-2-[(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1 g, 2.9 mmol)起始來製備。
 $(M+H)^+=621$

實例 50c：(6-氟-1*H*-吡啶-5-基)-(S)-(3-氯-5-氟苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯

化合物係根據實例 38b 以 (S)-2-[(S)-(3-氯-5-氟苯基)-(6-氟-1*H*-吡啶-5-基胺基甲氧基)甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.58 g, 0.93 mmol)起始來製備。 $(M+H)^+=421$, m.p. 約 220°C (鹽酸鹽)。 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.34-1.53 (m, 3H) 1.62 (m, 1H) 1.75 (m, 2H) 2.92 (m, 1H) 3.31 (m, 1H) 3.66 (m, 1H) 5.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) 7.35 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H) 7.39-7.45 (m, 2H) 7.51 (dt, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H) 8.00 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) 8.04 (s, 1H) 9.07 (寬峰 m, 2H) 9.35 (s, 1H) 13.00 (寬峰 m, 1 H)。

測定 AKT1 之 IC50

藉由 HTRF 來評估化合物之抑制潛能，HTRF 係基於非輻射性能量轉移(FRET)之時差式螢光技術。用於該等研究中之蛋白質 AKT1 不含有普列克受質(Pleckstrin)蛋白同源結構域(PH 結構域)。在位置 473 改含有天冬胺酸替代絲胺酸殘基，且含有疏水結構域之胺基酸。蛋白質 AKT1 係經殘基蘇胺酸 308 及激酶結構域之胺基酸上 PDK1 磷酸化。此磷酸化使 AKT1 之激酶活性被活化。

以 10 mM 抑制劑溶液起始，取 3 μl 且將其置於含有 27 μl 100% DMSO 之 96 孔聚丙烯板中。將各種測試化合物進行

一連串稀釋，其中取15 μ l化合物並向其添加30 μ l 100% DMSO。最終，自每個濃度稀釋液各取3 μ l轉移至含有存於3% DMSO中之97 μ l反應緩衝液(Hepes 50 mM (pH 7.5)、MgCl₂ 10 mM(參照Prolabo 25.108.238)、triton-X100 0.015%(參照USB 22686)、甘油2.5%(參照Prolabo 24388-295)及DTT 10 mM(參照Sigma ultra D5545))之新分析板中。

依下列方式添加各種反應組份：

首先，將10 μ l AKT1蛋白質溶液置於黑色96孔聚丙烯板(參照Costar 3694)中。然後添加10 μ l抑制劑溶液。最終，藉由添加10 μ l含有100 μ M ATP及10 μ M生物素化肽之溶液來起始反應。此肽之序列係如下所述：生物素-AAAGGGGGGRPRAATFAE(參照Neosystem SP000560)。然後用塑料薄膜覆蓋板，將其攪拌且最終在RT下培養30分鐘。最終藉由添加存於暴露緩衝液(Hepes-NaOH 100 mM、EDTA 133 mM、KF 400 mM、BSA 0.1%(pH 7.0))中之50 μ l 16.7 nM標記別藻蘭蛋白XL665之抗生蛋白鏈菌素(參照來自cisbio-international之611SAXLA)與0.998 nM鎔穴合物偶聯之抗磷酸-蘇胺酸抗體(61PTRKAZ cisbiointernational)之混合物來終止反應。在4°C下培養過夜後，使用來自Tecan之Ultra Evolution分光光度計讀取分析板。機器設定如下：激發光320 nm，發射光620及665 nm，滯留時間150 μ s，積分時間為500 μ s。所有測試皆重複實施兩次且計算兩次測試之平均值。

以下方式來計算各點之 ΔF ：

$$R(\text{比率}) = \text{計數}_{665\text{ nm}} / \text{計數}_{620\text{ nm}}$$

$$\Delta R = R_{\text{樣品}} - R_{\text{空白}}$$

$$\Delta F\% = (\Delta R / R_{\text{空白}}) \times 100$$

$\Delta F\%$ 係藉由 Tecan Ultra Evolution 機來計算。

IC50值係使用 XLFit4 軟體之方程式 205 來計算。

針對 S6K1 之 IC50 之測定

化合物針對 S6K1 之抑制潛能係在以 HTRF (均相時差式螢光) 格式磷酸化受質之酶測試中評估。人 S6K1 (24-421) T412E 蛋白係在 sf21 細胞中表現且係藉由在鎳螯合管柱上層析來純化。其係藉由 PDK1 來活化。

測試包含兩個步驟，二者皆係在 RT 下實施。磷酸化反應在第一步驟期間發生且暴露步驟係在第二步驟期間實施。在酶與抑制劑之間 (將 5 μl 14.3 μM 抑制劑或在反應介質中之濃度範圍介於 14.3 μM 至 0.00024 μM 之間或介於 42.9 μM 至 0.00073 μM 之間 (以 3 為步長) 添加至 DMSO-ED 30% (vol/vol) 中且將 30 μl 2.9 nM 酶 (或激酶緩衝液作為空白) 添加至激酶緩衝液 (HEPES/NaOH 50 mM、 MgCl_2 20 mM、DTT 1 mM、甘油 5%、Tween 20 0.0025%，pH 7.0) 中) 預培養 30 分鐘之後，藉由添加 15 μl 兩種受質 (稱為 GSK3 且最終濃度為 0.4 μM 之生物素-A-A-A-R-A-R-T-S-S-F-A-E-P-G (參照 SP041404E Neosystem) 及在激酶緩衝液中製備且最終濃度為 30 μM 之 ATP) 之混合物來觸發激酶反應。由此在培養階段期間獲得之化合物之最終濃度介於 10 μM 至 0.17 nM 之

間且酶濃度係2 nM。培養20分鐘後，終止反應且藉由添加30 μ l溶於暴露緩衝液(HEPES/NaOH 166.7 mM、EDTA 221.7 mM、KF 667.7 mM、BSA 0.167 %，pH 7.0)中之抗生蛋白鏈菌素 XL 665 Xlent(參照 611SAXLB Cis bio international)與銜穴合物偶聯之抗磷酸-GSK3抗體(參照 64CUSKAZ Cis bio international)之混合物來起始暴露。反應係在黑色半孔板(參照 3694 Costar)中發生。

每次添加試劑後藉由在Heidolph Titramax 100機器上以700-1000 rpm攪拌數分鐘來獲得反應介質之混合物。在於4°C下保持至少一夜至最多3夜後在TECAN Ultra Evolution機器上實施讀取。讀取設定如下：激發波長為320 nm，發射波長為620及665 nm，時滯為150 μ s，積分時間為500 μ s。

對於每一點，如下所述計算 $\Delta F\%$ ：

$$R(\text{比率}) = \text{計數}_{665 \text{ nm}} / \text{計數}_{620 \text{ nm}}$$

$$\Delta R = R_{\text{樣品}} - R_{\text{空白}}$$

$$\Delta F\% = (\Delta R / R_{\text{空白}}) \times 100$$

在培養階段期間於10 μ M化合物存在下(預培養濃度為14.3 μ M)藉由酶活性抑制百分比之方式來評估化合物之活性之後藉由測定能抑制50%酶活性之活性化合物(在10 μ M濃度下抑制%大於50%)之濃度(IC50)來對其實施再評估。IC50值係藉由XLfit4 205方程之方式來計算。

抗增殖活性之測定

a. 經由納入[14C]-胸苷所量測MEF-IGF1鼠成纖維細胞之

IGF1依賴性增殖之研究

此測試基於在細胞分裂期間針對細胞週期之S期將 [^{14}C]-胸苷納入細胞DNA中。此測試中所用細胞系為MEF/3T3 Tet-Off純系18品系，其係藉由人類受體IGF1R在鼠MEF/3T3 Tet-Off成纖維細胞中之穩定轉染來獲得。為量測IGF1依賴性細胞增殖，除去細胞中之血清且在可刺激MEF-IGF1細胞增殖之生長因子IGF1存在下將其於無血清培養基中培養3天。

將 [^{14}C]-胸苷納入MEF-IGF1細胞中之測試

在第1天，在Cytostar 96孔微量培養板(Amersham (GE) RPNQ0162)中於200 μl 含有10%胎牛血清(FCS, TET- BD Biosciences Tet System Approved FBS US-Sourced, 編號8630-1)及1% PSG(盤尼西林(Penicillin)-鏈黴素(Streptomycin)-麩胺醯胺(PSG), Gibco編號10378-016)之EMEM培養基(EMEM, Biowhittaker, 編號BE12-662F)中以7500個細胞/孔培養細胞，且在37°C及5% CO_2 下培養24小時。在第2天，在含有1% PSG之無FCS EMEM培養基中洗滌細胞，且在170 μl 此無血清培養基中於37°C及5% CO_2 下將其培養24小時。在第3天，將細胞與10 μl IGF1(2 $\mu\text{g/ml}$ 終濃度；重組人IGF-1, R & D系統, 編號291-G1)、10 μl (0.1 μCi) [^{14}C]-胸苷(NEN NEC-568)及10 μl 稀釋於二甲基亞砷(DMSO, Sigma D2650)中之高濃度測試分子一起培養。添加10 μl 體積之20倍濃縮之分子溶液，最終體積為200 μl ，且DMSO之最終百分比為0.1%。在37°C及5% CO_2

下將經處理細胞培養72小時。 $[^{14}\text{C}]$ -胸苷之納入係以cpm單位(計數/分鐘)藉由在開始處理72小時內使用Micro-Beta輻射活性計數器(Perkin-Elmer)計數輻射活性來量化。將測試重複實施兩次。

結果分析

- i) 計算每系列孔重複測試之平均值 $\pm$ s.e.m.;
- ii) 藉由製備無細胞、無IGF1及未經處理之對照孔來計算本底雜訊；將此對照重複實施4次。在每次量測中皆去除本底雜訊；
- iii) 最大反應係自陽性對照孔獲得，該對照孔在IGF1存在下含有未經處理細胞；將此對照重複實施4次；
- iv) 最小反應係自陰性對照孔獲得，該對照孔含有無IGF1且未經處理之細胞；將此對照重複實施4次；
- v) 分別使用該等最大(100%)及最小(0%)反應值將數據標準化而獲得由IGF1誘導之增殖之抑制百分比；
- vi) 展示每種分子之劑量反應曲線且計算每種分子之IC₅₀值(誘導對納入 $[^{14}\text{C}]$ -胸苷之50%抑制作用之藥物濃度)。IC₅₀值係以XLfit軟體(IDBS, UK)使用公式205藉由線性回歸來計算。

b. 經由使用 CellTiter-Glo™ 測試分析細胞內 ATP 來實施的對人腫瘤 MIA PaCa-2、C-433、LnCaP 及 MCF7 細胞增殖之研究

經由發光(ProMedia)量測細胞存活性之套組 CellTiter-Glo™ 係測定培養物中可存活細胞數量之勻相方法，其係

基於細胞中所存在ATP之量化，且其顯示代謝活性細胞之存在。

此測試中所用細胞系係如下所述：MIA PaCa-2細胞(人胰腺癌細胞，ATCC, CRL-1420)、C-433細胞(人尤因氏(Ewing)肉瘤細胞，DSMZ, ACC 268)、LNCaP純系FGC細胞(人前列腺癌細胞，ATCC, CRL-1740)、MCF7細胞(人乳癌細胞，ECACC，編號86012803)。在含有10%胎牛血清(FCS, Invitrogen Gibco，編號10500-064)及2 mM L-麩胺醯胺(Invitrogen Gibco，編號25030-024)之D-MEM培養基(Invitrogen Gibco，編號419656-039)中培養細胞MIAPaCa-2及LNCaP；在含有10% FCS及2 mM L-麩胺醯胺之MCCoy's 5A培養基(Invitrogen Gibco，編號26600-023)/RPMI 1640(Invitrogen Gibco，編號31870-025)(50/50)中培養C-433細胞；在含有10% FCS及2 mM L-麩胺醯胺之EMEM培養基(EMEM, Biowhittaker, Lonza，編號BE12-662F)中培養MCF7細胞。

經由發光量測評估細胞存活性：CellTiter-Glo™測試

在第1天，在黑底96孔微量培養板(NUNC fluoronunc, Fisherbioblock 2311K)中以1000 (C-433)、2500 (MCF7)及10000(LNCaP及MIA PaCa-2)細胞/孔於135 μ l全培養基中培養細胞，且在37°C及5% CO₂下培養3至6小時。然後將細胞與稀釋於二甲基亞砷(DMSO, Sigma D2650)中之高濃度分子一起培養。添加15 μ l體積之10倍濃縮之分子溶液，最終體積為150 μ l，且DMSO之最終百分比為0.1%。在37°C

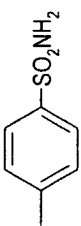
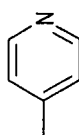
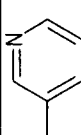
及5% CO₂下將細胞培養96小時。用分子處理4天後，根據製造商說明書(Kit Celltiter-Glo Luminescent, PROMEGA 編號G7571)來實施CellTiter-Glo™。簡言之，在RT下將細胞板平衡約30分鐘且添加100 µl/孔之Celltiter-Glo試劑。在RT下將細胞培養1小時用於細胞之溶解及信號之穩定。處理開始96小時後，使用發光計數器(Wallac)藉由以rlu單位(相對發光單位)量測發光來量化細胞內ATP。將測試重複實施六次。

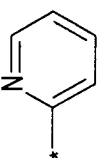
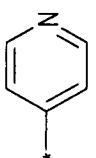
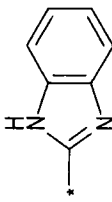
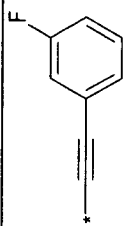
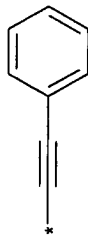
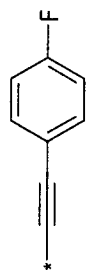
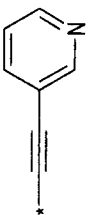
結果分析

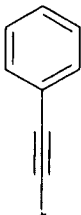
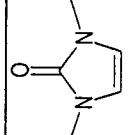
- i) 計算每系列孔重複測試之平均值±s.e.m.；
- ii) 最大反應係得自含有未經處理細胞之陽性對照孔；將此對照重複實施12次；
- iii) 最小反應係得自無細胞且未經處理之陰性對照孔；將此對照重複實施6次；
- iv) 分別使用該等最大(100%)及最小(0%)反應值將數據標準化而獲得相對最大反應之百分比；
- v) 展示每種分子之劑量反應曲線且計算每種分子之IC₅₀值(誘導對納入[¹⁴C]-胸苷之50%抑制作用之藥物濃度)。IC₅₀值係以XLfit軟體(IDBS, UK)使用公式205藉由線性回歸來計算。

表I展示生化活性，即對AKT1及S6K1之IC₅₀值；在表II中，展示某些化合物針對某些細胞系之抗增殖活性。據觀察端視細胞系，測試化合物之IC₅₀值一般低於10000 nM。

表 I [A : IC₅₀ < 100 nM ; B : IC₅₀ 係介於 100 與 500 nM 之間 ;
且 C : IC₅₀ 係介於 500 與 2000 nM 之間]

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	E	立體化學	AKT1	S6K
1	H	Me	H	H	5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	B	
2	H	Me	H	H	6-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	B	
3	3-Cl, 5-F	H	H	H	5-NH-CO-NH-	(S, 2S)	A	B
4	3,4-Cl ₂	H	H	H	5-NH-CO-NH-	(S, 2S)	A	B
5	3-Cl, 5-F	H	H	H	5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R), (S, 2R), (R, 2S)	A	B
6	3,4-Cl ₂	H	H	H	5-NH-CO-NH-	(R, 2R)	A	B
7	3,5-Cl ₂	H	H	H	5-NH-CO-NH-	(S, 2S)	A	
8	H	H	H	H	5-NH-CO-NH-	(S, 2S)	A	C
9	H	H	H	H	5-NH-CO-NH-	(R, 2R)	B	C
10	H	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	5-NH-CO-NH-	(S, 2S)	B	
11	3-Cl, 5-F	Me	H	H	5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R), (S, 2R), (R, 2S)	A	C
12	H	Me	H		5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	A	
13	H	Me	H		5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	B	C
14	H	Me	H		5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	A	

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	E	立體化學	AKT1	S6K
15	H	Me	H		5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	B	
16	3,4-Cl ₂	H	H		5-NH-CO-NH-	(S, 2S)	B	
17	H	Me	H		5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	A	
18	H	Me	H	Me	5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	A	C
19	H	Me	7-F	NH-CO-Ph	5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	C	
20	H	Me	7-F	NH ₂	5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	B	
21	H	Me	7-F	H	5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	B	C
22	H	Me	H		5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	B	
23	H	Me	H		5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	A	C
24	H	Me	H		5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	A	B
25	H	Me	H		5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	A	B

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	E	立體化學	AKT1	S6K
26	3,4-Cl ₂	H	H		5-NH-CO-NH-	(S, 2S)	B	
27	H	Me	H	CH ₂ -CH ₂ -Ph	5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	B	
28	H	Me	H	NH-CO-Ph	5-NH-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	B	
29	3,4-Cl ₂	H	H	NH ₂	5-NH-CO-NH-	(S, 2S)	A	C
30	H	Me	H	H	5- 	(S, 2S), (R, 2R)	B	
31	3,4-Cl ₂	H	H	H	5-NH-CS-NH-	(S, 2S)	A	B
32	H	Me	H	H	5-NH-CO-N(Me)-	(S, 2S), (R, 2R)	C	
33	H	Me	H	H	5-N(Me)-CO-NH-	(S, 2S), (R, 2R)	C	
34	3,5-Cl ₂	H	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S), (R, 2R)	A	C
35	3-Cl, 5-F	H	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S)	A	B
36	3-Cl, 5-F	Me	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S), (R, 2R), (S, 2R), (R, 2S)	A	C
37	3,4-Cl ₂	H	H	H	5-NH-CO-O-	(R, 2R)	A	B
38b	3,4-Cl ₂	H	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S)	A	B
38c	3,4-Cl ₂	H	H	H	5-NH-CO-O-	(R, 2S)	B	B
39c	3-Cl, 5-F	H	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2R)	B	
39d	3-Cl, 5-F	H	H	H	5-NH-CO-O-	(R, 2R)	A	

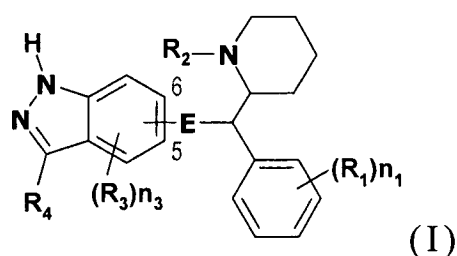
實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	E	立體化學	AKT1	S6K
40	3-Cl, 5-F	H	H	H	5-NH-CO-O-	(R, 2S)	C	C
41	3-COOEt	H	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S), (R, 2S)	C	
42	3-CONH-(4- ^t Bu-Ph)	H	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S), (R, 2S)	C	
43	3-CONH-Ph	H	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S), (R, 2S)	B	
44	3-CF ₃	H	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S)	A	
45	3-I	H	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S)	A	
46	3-Br	H	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S)	A	B
47	3-CONH-c-C ₆ H ₁₁	H	H	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S)	A	B
48	3,4-Cl ₂	H	7-F	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S)	A	
49	3-Cl, 5-F	H	7-F	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S)	A	
50	3-Cl, 5-F	H	6-F	H	5-NH-CO-O-	(S, 2S)	A	

表 II

實例	IC50 [nM]				
	MIA PaCa-2	MEF-IGF	C-433	LNCap	MCF7
3	10000	790	630	280	1100
4	3420	500	680	1200	2700
5	7100	<100			1415
6	2900				
7	9320	280		5000	
11	>10000	2922			
13	1450	5120			
15	2800				
16	7790				
17		2230		670	
18	6100	290		1050	5800
20	10000				
21		2820		861	
22	5900				
23	930				
24	1300	860			
25		366	288	611	1290
27	1500-7000				
31	6250	1270		2940	4450
34	2910	600			
35	3100	560		319	1050
36	10000	770		2232	
37	2450	278		2370	
38b		963	1786	1706	2403
46		546	500	600	1300
48		295	505	1350	1500
50		3164			

五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物，其中：



- E表示下述基團：

(i) 具有式 -NT-CO-O- 或 -NT-CX-NT'- 之基團，其中 X 表示 =O 或 =S，且 T 及 T' 可相同或不同且獨立地選自 H 或烷基或

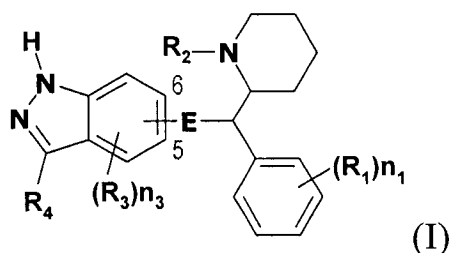
(ii) 形成 5- 或 6- 員環之基團

- 其係在位置 5 或 6 經由 -NT- 或經由該氮原子 N₁ 與吡啶核連接；
- R₁ 代表一或多個取代基，當存在多個取代基時其可彼此獨立地經選擇，其可為：鹵素原子、烷基、烯基、炔基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、芳基、雜芳基、雜環烷基、環烷基、CN、NRR'、OR、NO₂、COOR、CONRR'、NRCOR' 基團；
- R₂ 代表氫原子或烷基、烯基或炔基；
- R₃ 代表一或多個取代基，當存在多個取代基時其可彼此獨立地經選擇且其可為：鹵素原子或烷基、烯基、炔基、鹵代烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、CN、NRR'、CF₃、OR、NO₂、COOR、CONRR'、NRCOR' 基團；

- R_4 表示氫或鹵素原子或烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環烷基、 $-NR-CO-R'$ 、 $COOR$ 、 NRR' 、 CHO 或 $CONR(OR')$ 基團；
- R 及 R' 可相同或不同，且其彼此獨立地表示：氫原子或烷基、芳基、雜環烷基、環烷基或雜芳基；
- n_1 代表自 0 至 5 之整數且 n_3 代表自 0 至 3 之整數。

六、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of formula (I) in which:



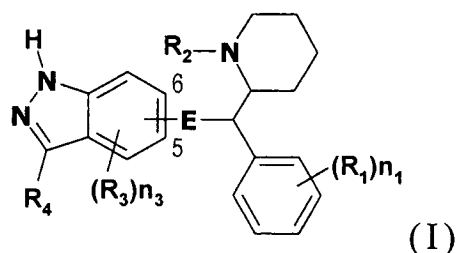
- E denotes a group:
 - (i) of formula $-NT-CO-O-$ or $-NT-CX-NT'-$ in which X denotes $=O$ or $=S$ and T and T', which may be identical or different, are independently chosen from H or an alkyl group or
 - (ii) forming a 5- or 6-membered ring
- which is attached in position 5 or 6 to the indazole nucleus via $-NT-$ or via the nitrogen atom N_1 ;
- R_1 represents one or more substituents, chosen independently from each other when there are several, which may be: a halogen atom, an alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkoxy, aryl, heteroaryl,

heterocycloalkyl, cycloalkyl, CN, NRR', OR, NO₂, COOR, CONRR', NRCOR' group;

- R₂ represents a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl or alkynyl group;
- R₃ represents one or more substituents, chosen independently from each other when there are several and which may be: a halogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkoxy, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, CN, NRR', CF₃, OR, NO₂, COOR, CONRR', NRCOR' group;
- R₄ denotes a hydrogen or halogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, -NR-CO-R', COOR, NRR', CHO or CONR(OR') group;
- R and R', which may be identical or different, denote, independently of each other: a hydrogen atom or an alkyl, aryl, heterocycloalkyl, cycloalkyl or heteroaryl group;
- n₁ represents an integer ranging from 0 to 5 and n₃ an integer ranging from 0 to 3.

十、申請專利範圍：

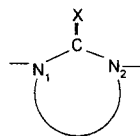
1. 一種式(I)化合物：



其中：

- E表示下述基團：

(i) 具有式 -NT-CO-O- 或 -NT-CX-NT'- 之基團，其中 X 表示 =O 或 =S，且 T 及 T' 可相同或不同且獨立地選自 H 或烷基或



(ii) 形成 5- 或 6- 員式 環之基團

- 其係在位置 5 或 6 經由 -NT- 或經由氮原子 N₁ 與該吡唑核連接；
- R₁ 代表一或多個取代基，當存在多個取代基時其彼此獨立地選自：鹵素原子、烷基、烯基、炔基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、芳基、雜芳基、雜環烷基、環烷基、-CN、-NRR'、-OR、-NO₂、-COOR、-CONRR'、-NRCOR' 基團；
- R₂ 代表氫原子或烷基、烯基或炔基；
- R₃ 代表一或多個取代基，當存在多個取代基時其彼此獨立地選自：鹵素原子、烷基、烯基、炔基、鹵代烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、-CN、

-NRR'、-CF₃、-OR、-NO₂、-COOR、-CONRR'、
-NRCOR'基團；

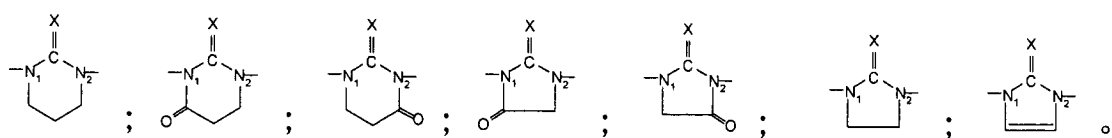
- R₄表示氫或鹵素原子或烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環烷基、-NR-CO-R'、-COOR、-NRR'、-CHO或-CONR(OR')基團；

- R及R'可相同或不同且其彼此獨立地表示：氫原子或烷基、芳基、雜環烷基、環烷基或雜芳基；

- n₁代表自0至5之整數且n₃代表自0至3之整數。

2. 如請求項1之化合物，其中E係選自 -NH-CO-O-、-NH-CO-NH-、-NH-CS-NH-、-NH-CO-N-烷基-及-N-烷基-CO-NH-。

3. 如請求項1之化合物，其中E係選自：



4. 如請求項1至3中之一項之化合物，其中R₁表示以下基團之一：-CH₂NHR；-C≡C-R；視需要經至少一個選自以下基團之取代基取代之苯基Ph：-CH₂OR、-NHCOR、-NHCH₂R；-COOH或-COO烷基；-CONHPh、可視需要在位置4經^tBu取代之苯基；-CF₃；-OCF₃；-CONH-c-C₆H₁₁。

5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R₂代表甲基或烯丙基-CH₂-CH=CH₂。

6. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R₃表示鹵素原子或烷基。

7. 如請求項6之化合物，其中該鹵素原子係氟且該烷基係甲基。
8. 如請求項1之化合物，其中：
- E係如請求項1、2或3中所定義；
 - R_1 代表一或多個取代基，當存在多個取代基時，其彼此獨立地選自：鹵素原子及-COOR或-CONRR'基團；
 - R_2 代表氫原子或烷基或烯基；
 - R_3 代表鹵素原子；
 - R_4 表示氫或鹵素原子或烷基、芳基、雜芳基、-NR-CO-R'或-NRR'基團；
 - R及R'可係相同或不同且彼此獨立地表示：氫原子或烷基或芳基；
 - n_1 代表自0至5之整數且 n_3 代表自0至3之整數。
9. 如請求項1至3及8中任一項之化合物，其中 R_4 表示以下基團之一：甲基；-CH₂CH₂Ph；視需要在位置4經-SO₂NH₂基團取代之苯基；2-、3或4-吡啶基或苯并咪唑基；-NH-CO-Ph；-NH₂。
10. 如請求項1至3及8中任一項之化合物，其中 R_4 表示-C≡C-R基團，其中R表示芳基或雜芳基。
11. 如請求項10之化合物，其中該芳基係視需要在位置3或4經氟原子取代之苯基且該雜芳基係3-吡啶基。
12. 如請求項1至3及8中任一項之化合物，其中 $n_1=0$ 、1或2及/或 $n_3=0$ 或1。
13. 如請求項1之化合物，其中 $n_1=0$ ， R_2 代表氫原子或烷基或

烯基， $n_3=0$ 且 R_4 代表氫原子或烷基。

14. 如請求項13之化合物，其中 R_2 係烷基且 R_4 係氫原子，或另一選擇為 R_2 及 R_4 皆為烷基。

15. 如請求項1之化合物，其中 R_1 代表鹵素原子， R_2 代表氫原子或烷基， $n_3=0$ 且 R_4 代表氫原子。

16. 如請求項15之化合物，其中 $n_1=2$ 且 R_1 代表氟及/或氯原子。

17. 如請求項1之化合物，其中 $n_1=0$ ， R_2 代表氫原子或烷基， $n_3=0$ 且 R_4 代表芳基或雜芳基。

18. 如請求項17之化合物，其中 R_4 係視需要在位置4經 $-SO_2NH_2$ 基團取代之苯基或2-、3-或4-吡啶基或苯并咪唑基。

19. 如請求項1之化合物，其中 $n_1=0$ ， R_2 代表氫原子或烷基， $n_3=0$ 且 R_4 代表 $-C\equiv C-R$ 基團， R 表示芳基或雜芳基。

20. 如請求項19之化合物，其中 R 係視需要在位置3或4經氟原子取代之苯基或2-吡啶基。

21. 如請求項1之化合物，其中 $n_1=0$ ， R_2 代表氫原子或烷基， R_3 代表鹵素原子或烷基且 R_4 代表氫原子或 $-NRR'$ 或 $-NR-CO-R$ 基團。

22. 如請求項21之化合物，其中 R_4 代表 $-NH_2$ 或基團 $-NH-CO-Ph$ 。

23. 如請求項21或22之化合物，其中 $n_3=1$ 且 R_3 係氟原子。

24. 如請求項1之化合物，其中 R_1 係選自：烷基、烯基、炔基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、雜芳基、雜環烷基、環烷

基、CN、NRR'、OR、NO₂、COOR、CONRR'或NRCOR'
基團，R₂代表氫原子或烷基，n₃=0且R₄代表氫原子。

25. 如請求項24之化合物，其中n₁=1且R₁代表3-COOEt、3-CONH-(4-^tBu)Ph或3-CONHPh。

26. 如請求項1之化合物，其中n₁=0、1或2且R₁代表鹵素原子，R₂代表氫原子或烷基，n₃=0或1且R₃代表鹵素原子，R₄代表-NH₂、-CH₂CH₂Ph、氫原子或烷基、芳基、雜芳基或-C≡C-R基團，R表示芳基或雜芳基。

27. 如請求項26之化合物，其中R₄代表在位置4經-SO₂NH₂取代之苯基或2、3或4-吡啶基或苯并咪唑基。

28. 如請求項26之化合物，其中R₄代表-C≡C-R基團，R表示視需要在位置3或4經氟原子取代之苯基或3-吡啶基。

29. 如請求項1至3及8中任一項之化合物，其中E表示-NH-CO-O-或-NH-CO-NH-，其較佳在位置5經由-NH-與該吡啶唑連接。

30. 一種選自以下之化合物：

- 1-(1*H*-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-(1*H*-吡啶-6-基)-3-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((*S*,2*S*),(*R*,2*R*))
- 1-{(S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲
- 1-{(S)-(3,4-二氯苯基)[(2*S*)-六氫吡啶-2-基]甲基}-3-(1*H*-吡啶-5-基)脲

- 1-[(3-氯-5-氟苯基)(六氢吡啶-2-基)甲基]-3-(1H-吡唑-5-基)脲
- 1-{(R)-(3,4-二氯苯基)[(2R)-六氢吡啶-2-基]甲基}-3-(1H-吡唑-5-基)脲
- 1-{(S)-(3,5-二氯苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基}-3-(1H-吡唑-5-基)脲
- 1-{(S)-(苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基}-3-(1H-吡唑-5-基)脲
- 1-{(R)-(苯基)[(2R)-六氢吡啶-2-基]甲基}-3-(1H-吡唑-5-基)脲
- 1-{(S)-(苯基)[(2S)-1-烯丙基六氢吡啶-2-基]甲基}-3-(1H-吡唑-5-基)脲
- 1-[(3-氯-5-氟苯基)(1-甲基六氢吡啶-2-基)甲基]-3-(1H-吡唑-5-基)脲
- 4-[5-({[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲磺基}胺基)-1H-吡唑-3-基]苯磺酰胺((S,2S),(R,2R))
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-(3-吡啶-4-基-1H-吡唑-5-基)脲((S,2S),(R,2R))
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-(3-吡啶-3-基-1H-吡唑-5-基)脲((S,2S),(R,2R))
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-(3-吡啶-2-基-1H-吡唑-5-基)脲((S,2S),(R,2R))
- 1-{(S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基}-3-(3-吡啶-4-基-1H-吡唑-5-基)脲

- 1-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))
- 3-甲基-5-({[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲酰基}胺基)-1H-吡唑((S,2S),(R,2R))
- 1-(3-胺基-7-氟-1H-吡唑-5-基)-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))
- 1-(7-氟-1H-吡唑-5-基)-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))
- 1-{3-[(3-氟苯基)乙炔基]-1H-吡唑-5-基}-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-[3-(苯基乙炔基)-1H-吡唑-5-基]脲((S,2S),(R,2R))
- 1-{3-[(4-氟苯基)乙炔基]-1H-吡唑-5-基}-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]脲((S,2S),(R,2R))
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-[3-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吡唑-5-基]脲((S,2S),(R,2R))
- 1-{(S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基}-3-[3-(苯基乙炔基)-1H-吡唑-5-基]脲
- 1-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]-3-[3-(2-苯基乙基)-1H-吡唑-5-基]脲((S,2S),(R,2R))
- N-[5-({[(1-甲基六氢吡啶-2-基)(苯基)甲基]胺甲酰基}胺基)-1H-吡唑-3-基]苄胺((S,2S),(R,2R))
- 1-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)-3-{(S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基}脲

- 1-(1H-吡啶-5-基)-3-[(1-甲基六氢吡啶-2-基)苯基甲基]-1,3-二氢咪唑-2-酮((S,2S),(R,2R))
- 1-[(S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基]-3-(1H-吡啶-5-基)硫脲
- (3,5-二氯苯基)[六氢吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯((S,2S),(R,2R)).
- (S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (3-氯-5-氟苯基)(1-甲基六氢吡啶-2-基)甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (R)-(3,4-二氯苯基)[(2R)-六氢吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (S)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (R)-(3,4-二氯苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (S)-(3-氯-5-氟苯基)[(2R)-六氢吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (R)-(3-氯-5-氟苯基)[(2R)-六氢吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- [3-(苯胺基羰基)苯基][[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (S)-(3-三氟甲基苯基)[(2S)-六氢吡啶-2-基]甲基 1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯

- (S)-(3-碘苯基)[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基1H-吡啶-5-基胺基甲酸酯
- (S)-(3-溴苯基[(2S)-六氫吡啶基]甲基1H-吡啶基胺基甲酸酯
- (S)-(3-環己基胺甲醯基-苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基(1H-吡啶-5-基)胺基甲酸酯
- (7-氟-1H-吡啶-5-基)-(S)-(3,4-二氯苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯
- (7-氟-1H-吡啶-5-基)-(S)-(3-氯-5-氟苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯
- (6-氟-1H-吡啶-5-基)-(S)-(3-氯-5-氟苯基)-(S)-六氫吡啶-2-基甲基胺基甲酸酯。

31. 如請求項1至3、8及30中任一項之化合物，其特徵在於其係(i) 呈外消旋形式或呈立體異構體富集，或呈對映異構體富集，及/或(ii) 呈鹽化形式及/或(iii) 呈水合或溶劑化形式。

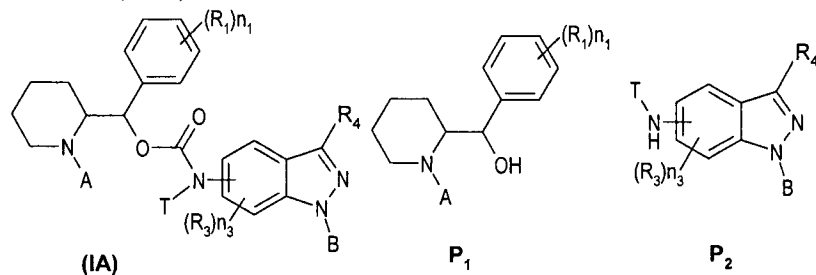
32. 一種藥物，其特徵在於其包含如請求項1至31中任一項之化合物。

33. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至31中任一項之化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

34. 如請求項1至3、8及30中任一項之化合物，其用作抗癌藥劑。

35. 一種如請求項1至31中任一項之化合物之用途，其用於製備預防或治療癌症之藥物。

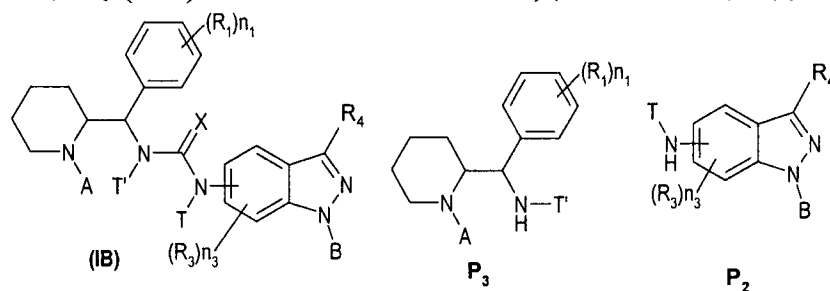
36. 一種製備式 (IA) 化合物之方法，其始於化合物 P_1 及 P_2 ：



其中 A 代表 R_2 (除 H 以外) 或保護基團 PG_1 ，B 代表 H 或保護基團 PG_2 且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n_1 、 n_3 及 T 係如請求項 1 至 28 中任一項所定義，

該方法係使用引入單元 $C=O$ 之試劑來偶聯該等化合物 P_1 與 P_2 。

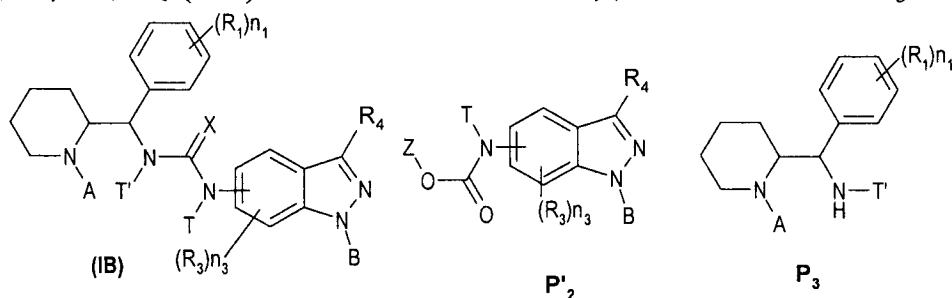
37. 一種製備式 (IB) 化合物之方法，其始於化合物 P_3 及 P_2 ：



其中 A 代表 R_2 (除 H 以外) 或保護基團 PG_1 ，B 代表 H 或保護基團 PG_2 且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n_1 、 n_3 、X、T 及 T' 係如請求項 1 至 28 中任一項所定義，

該方法係使用引入單元 $C=O$ 或 $C=S$ 之試劑來偶聯該等化合物 P_3 與 P_2 。

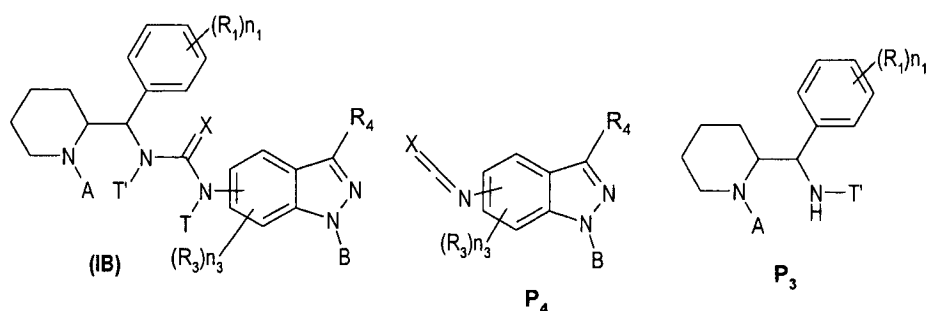
38. 一種製備式 (IB) 化合物之方法，其始於化合物 P_3 及 P'_2 ：



其中 A 代表 R_2 (除 H 以外) 或保護基團 PG_1 ，B 代表 H 或保護基團 PG_2 且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n_1 、 n_3 、X、T 及 T' 係如請求項 1 至 28 中任一項所定義且 Z 代表視需要經 $-NO_2$ 取代之苯基，

該方法係偶聯該等化合物 P_3 及 P'_2 。

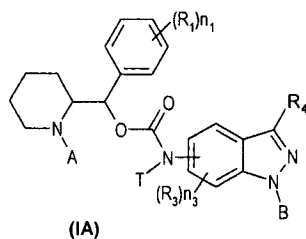
39. 一種製備式 (IB) 化合物之方法，其始於化合物 P_3 及 P_4 ：



其中 A 代表 R_2 (除 H 以外) 或保護基團 PG_1 ，B 代表 H 或保護基團 PG_2 ， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n_1 、 n_3 、X、T 及 T' 係如請求項 1 至 28 中任一項所定義，

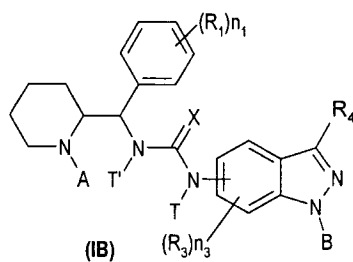
該方法係偶聯該等化合物 P_3 及 P_4 。

40. 一種對應於下式 (IA) 之化合物：



其中 A 表示 R_2 (除 H 以外) 或保護基團 PG_1 ，B 表示 H 或保護基團 PG_2 且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n_1 、 n_3 、T 係如請求項 1 至 28 中任一項所定義。

41. 一種對應於下式 (IB) 之化合物：



其中 A 表示 R₂ (除 H 以外) 或保護基團 PG₁，B 表示 H 或保護基團 PG₂ 且 R₁、R₂、R₃、R₄、n₁、n₃、T 係如請求項 1 至 28 中任一項所定義。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

